INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA – UNICOC

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

COLEGIO ODONTOLÓGICO
FORMATO PARA LA PRESENTACIÓN DE PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Metaloproteinasas presentes en movimiento dental ortodóntico en humanos: revisión sistemática de la literatura.

ESTUDIANTES:

Gianny Tatiana Tabares Pérez

Laura Mercedes Forero Díaz

ASESOR CIENTÍFICO

DR. MARIO ALEJANDRO ORTÍZ

Odontólogo, Especialista en Ortodoncia

Magíster en Ciencias Biomédicas

ASESOR METODOLÓGICO

DR. CARLOS HUMBERTO MARTINEZ

Odontólogo, Especialista en Pedagogía y Docencia Universitaria, Especialista en Gerencia de Servicios de Salud, Magíster en Epidemiología

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC

POSGRADO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA MAXILAR

SANTIAGO DE CALI

2018

TABLA DE CONTENIDO

RESÚMEN 3
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN: 3
1.1. Planteamiento Del Problema 3
1.2. Pregunta De Investigación 8
1.3. Justificación Del Proyecto 9
2. MARCO TEÓRICO / ESTADO DEL ARTE 9
2.1. Metaloproteinasas En Movimiento Dental Ortodóntico 10
3. OBJETIVOS DEL PROYECTO 15
3.1. Objetivo General 15
3.2. Objetivos Específicos 15
4. METODOLOGÍA DEL PROYECTO 15
4.1. Tipo O Diseño De Estudio 16
4.2. Criterios De Selección 16
4.2.1. Criterios De Inclusión 16
4.2.2. Criterios De Exclusión 18
4.3. Fuentes De Información 19
4.4. Estrategia De Búsqueda 19
4.5. Extracción De Datos 20
4.6. Riesgo De Sesgo / Valoracion De Calidad 21
5. RESULTADOS 21
6. DISCUSIÓN 22
7. CONCLUSIÓN 25
8. referencias bibliográficas 26

TABLA DE ILUSTRACIONES

Tabla 1. Selección de artículos 22

Tabla 2. Resultados. LGC (Líquido crevicular gingival), MMP (Metaloproteinasas de matriz), TIMP (Inhibidor tisular de las metaloproteinasas 30

RESÚMEN

El movimiento dental ortodóntico genera una respuesta inflamatoria aguda en los tejidos (ligamento periodontal y pulpa), la cual desencadena una serie de respuestas biológicas que llevan a la remodelación, tanto de tejidos blandos como del hueso. Estos procesos tisulares han sido evaluados en fluido crevicular gingival, el cual consiste en infiltrado de suero y comprende sustancias del metabolismo óseo, por tanto permite el estudio de biomarcadores y metaloproteinasas de matriz (MMP). A partir de la degradación de sustancias de la matriz extracelular ocurre el movimiento dental ortodóntico, función realizada por las MMP y regulada por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), debido a su importancia en la biología del movimiento dental surge la necesidad de determinar cuáles intervienen en este proceso.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

1.1. Planteamiento Del Problema

El movimiento dental ortodóntico es diferente al movimiento de deriva fisiológica o de erupción dental, ya que el origen fisiológico ocurre de manera lenta en dirección bucal hacia el hueso esponjoso, en contraste el movimiento ortodóntico puede ser lento o rápido, dependiendo de las características de la fuerza y la respuesta biológica del ligamento periodontal. Debemos partir de diferenciar una fuerza ortodóntica y una fuerza de ortopedia maxilar; en la primera se aplican fuerzas entre 20 y 150g por diente, mientras que en la segunda se aplican incluso 300g para tener acción que incluya a los huesos craneomandibulares e inducir respuestas de crecimiento celular en suturas. (1) Las fuerzas ortodónticas causan constricción en la microvasculatura y áreas necróticas ubicadas dentro el ligamento periodontal llamadas zonas de hialinización. (2)

Por otra parte diversos estudios han informado que el movimiento dental en ortodoncia está asociado a cambios en el fluido crevicular gingival (GCF), el cual es un infiltrado de suero, teniendo efecto de limpieza a nivel de la unión mucogingival, contiene factores celulares y bioquímicos que manifiestan el estado periodontal, comprende sustancias relacionadas con metabolismo óseo del hueso alveolar. (3)

De hecho es un fluido fácil de recolectar y no invasivo que permite medir in vivo mediadores inflamatorios. (4) Además está constituido por una variedad de fuentes entre ellas microbianas, como placa bacteriana, células hospedadoras y factores derivados del suero, por lo tanto permite el estudio de biomarcadores, así como identificar MMP las cuales remodelan la matriz extracelular de diversos tejidos y es expresada tanto en procesos fisiológicos como patológicos (5)

Debido que en los últimos años se han realizado investigaciones sobre MMP que intervienen en el movimiento dental ortodóntico, encontrando que la mayoría de estos estudios han sido realizados en animales y pocos en humanos. En efecto, las metaloproteinasas de matriz (MMP) son un gran grupo de proteasas de matriz extracelular, dependientes del zinc y son responsables en la división y reconstrucción de los componentes del tejido conectivo como colágeno, elastina, gelatina y caseína. (6) Estas MMP están involucradas en la formación de vasos sanguíneos (Angiogénesis) curación de heridas y la metástasis de células tumorales. Se han descrito 25 miembros de la familia de las metaloproteasas las cuales se encuentran clasificadas en 5 subfamilias de acuerdo a la estructura y función: Colagenasas, gelatinasas, estromelisinas, metaloproteasas de membrana (MT-MMPs) y otras MMPs. Entre las funciones de las MMPs se encuentra la de degradar el colágeno tipo I, II, III (7)

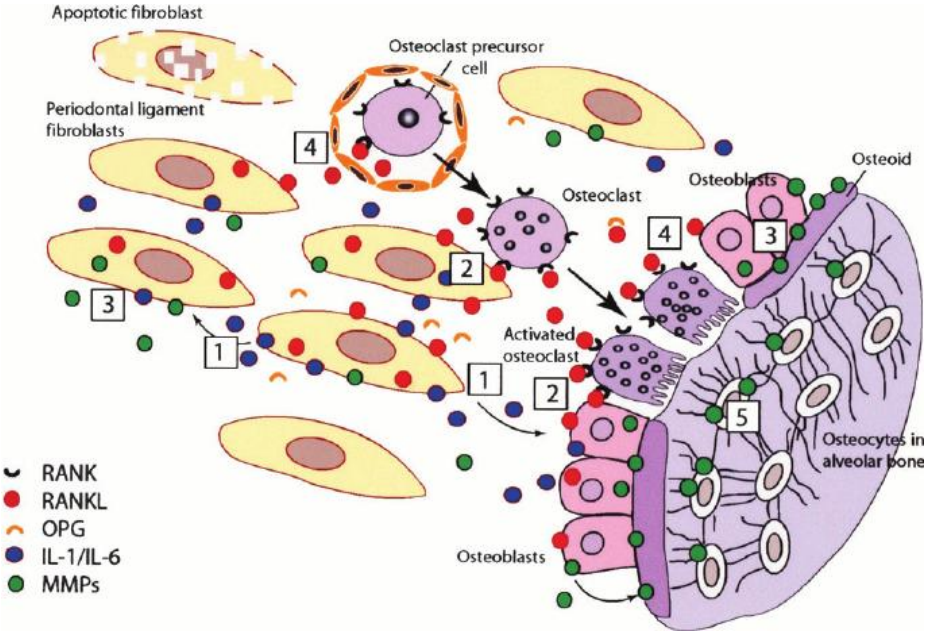
Por lo tanto las MMP juegan un papel fundamental en el remodelado del ligamento periodontal el cual puede darse de manera fisiológica o patológica. Es el caso de la Colagenasa-1 (MMP-1) y colagenasa-2 (MMP-8) tienen la capacidad de dividir el colágeno intersticial iniciando de esta manera el remodelado del tejido. Además en situaciones patológicas en la destrucción del colágeno durante la enfermedad periodontal se presenta una degranulación de MMP-8 por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Del mismo modo cuándo hay presencia de estrés mecánico se incrementa la producción de MMP-1, ARNm y proteínas.(8)

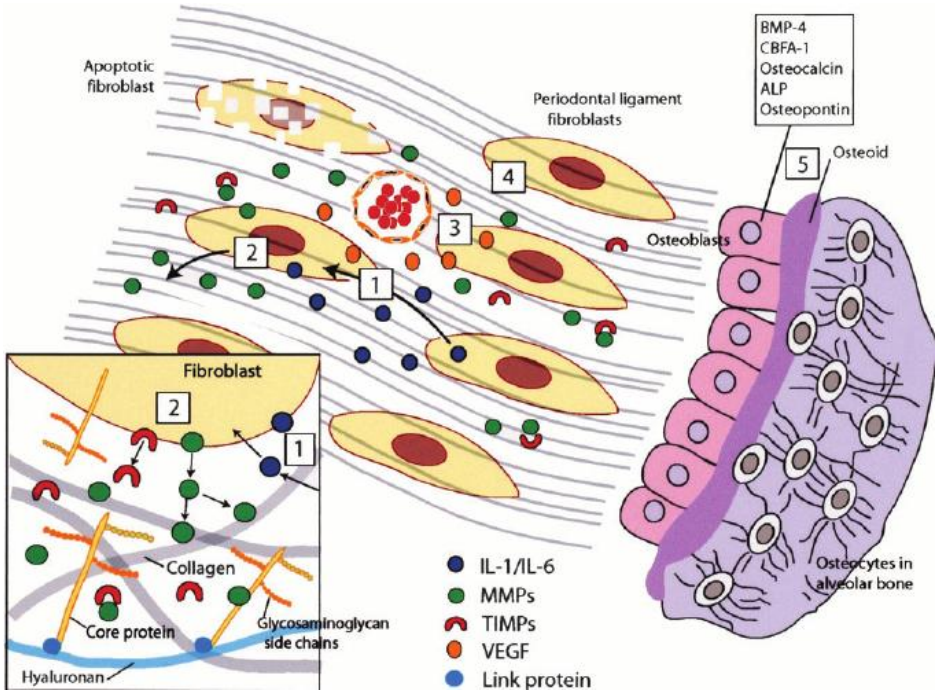
El efecto del movimiento ortodóntico podría explicarse tanto en el lado donde ocurre compresión como donde ocurre tensión, sabiendo que no existen lados puros de tensión y compresión. En los lugares donde ocurre fuerza de naturaleza compresiva, la fuerza induce cambios en ligamento periodontal y los fibroblastos periodontales, algunos de estos entran en apoptosis en respuesta a la fuerza además de cambios en la permeabilidad vascular y en la luz de los vasos, ante estos estímulos, los fibroblastos periodontales inducen en primer lugar liberación de metaloproteinasas sin su inhibidor tisular, produciendo remodelación del ligamento periodontal gracias a la actividad de colagenasas y gelatinasas presentes en las mismas. Ademas los fibroblastos periodontales liberan altos niveles de Rank L y bajos niveles de OPG que induce reclutamiento de precursores monociticos a través de los vasos sanguíneos llevando a remodelación del hueso, los osteoclastos liberan niveles de MMP inducidos también por los osteoclastos. Por lo tanto en el lado de compresión las Metaloproteinasas juegan un papel en la remodelación del Ligamento periodontal, resorción del hueso y retoma de la estructura ósea normal que debe tener el hueso alveolar en esa zona.

En el lado de tensión las fibras del ligamento periodontal se encuentran tensionadas. Lo que lleva a observar adaptaciones tisulares de los fibroblastos periodontales que llevan a la liberación de múltiples agentes inflamatorios tipo citoquinas como interleuquina 1 y 6 que estimulan liberación de MMP´s a expensas de la zona de

tensión. A pesar de la presencia de metaloproteinasas no se genera degradación del ligamento debido a la presencia de TIMPs presentes en la zona de tensión, inhibiendo la acción proteolítica de las MMP, lo que indica que a pesar de existir un proceso inflamatorio no hay degradación del ligamento. Ante esto los osteoblastos reacción con formación de nuevo hueso, siendo una reacción típica en el lado de tensión.

El nivel entre MMP y TIMP´s explica la forma de respuesta diferencial que se observa en las zonas sometidas a compresión donde existen altos niveles de MMP y bajos de TIMP´s y zona de tensión en donde existen altos niveles de TIMP´s, por lo tanto, existe poca destrucción.





Murray C. Meikle. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. European Journal of Orthodontics 28 (2006) 221–240

El estudio de las MMP permite realizar un monitoreo de la progresión de la periodontitis, evaluando así mismo el remodelado óseo que se presenta durante el movimiento dental ortodóntico (9). Takahashi et al., en el año 2006 describen que el movimiento dental ortodóntico (OTM) está basado en la fuerza inducida en el ligamento periodontal y el remodelado del hueso alveolar. Así mismo Cantarella et al., 2006 dicen que los estímulos mecánicos que se ejercen sobre un diente conllevan una respuesta inflamatoria que se da en los tejidos periodontales, ocurriendo de esta manera cambios que conducen a la remodelación del espacio del ligamento periodontal y los tejidos circundantes. Dado que las MMP están relacionadas y que el tratamiento ortodóntico se fundamenta en el movimiento

gracias a esa remodelación es importante conocer la función que las MMP desempeñan en la biología del movimiento. (10) Cabe recordar que durante el movimiento dental ortodóncico ocurren cambios bioquímicos y estructurales en el ligamento periodontal (PDL); la respuesta tisular inicialmente produce cambios vasculares, síntesis de prostaglandinas, citosinas y factores de crecimiento llevando a la remodelación de tejidos circundantes, teniendo las MMP un papel fundamental en este proceso. Por ejemplo las colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) desintegran colágenos fribrilares nativos, las gelatinasas (MMP-2) y MMP-9) rompen el colágeno desnaturalizado, debido a esto ambas se complementan en la degradación del colágeno fibrilar.(11)

Es decir, la actividad de MMP es controlada por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) que actúan de forma coordinada para regular la remodelación del tejido periodontal (10)

En síntesis, a partir de la descomposición de la matriz extracelular, ocurre el movimiento dental ortodóntico, esta función es realizada por enzimas MMP regulada simultáneamente por los inhibidores tisulares de la metaloproteinasas (TIMPs). Debido a su papel fundamental en la biología del movimiento dental ortodóntico surge la necesidad de determinar cuáles metaloproteinasas de matriz participan en el proceso de remodelado del ligamento periodontal. (12) Por lo tanto, ¿cuáles son las metaloproteinasas que intervienen en el movimiento dental ortodóntico en humanos?

1.2. Pregunta De Investigación

¿Cuáles son las metaloproteinasas que participan en el movimiento dental ortodóntico en humanos?

1.3. Justificación Del Proyecto

El movimiento dental ortodóntico se caracteriza por cambios en los tejidos dentales (el ligamento periodontal, hueso alveolar, encía y pulpa) producto de fuerzas aplicadas, la respuesta varía de acuerdo a la cantidad, frecuencia y duración de activaciones con aparatos fijos, enmarcado por cambios a nivel macroscópico y microscópico, donde inicialmente encontramos alteraciones a nivel vascular que conllevan a síntesis de moléculas importantes, además de cambios celulares en la actividad de osteoblastos y osteoclastos, a partir de la descomposición del colágeno de la matriz extracelular; actividad realizada por las enzimas MMP y regulada por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs). (1) Con el auge de la biología molecular, esta información sobre la fisiología del movimiento dental ortodóntico permitirá en un futuro comprender o predecir los resultados del tratamiento.

La remodelación de la matriz extracelular por las MMP es vital en la remodelación ósea, sin ésta no existe movimiento dental ortodóntico por ello surge la necesidad de identificar cuáles son las metaloproteinasas de matriz que intervienen en este proceso, siendo crucial para la formación como ortodoncistas entender mecanismos celulares y moleculares que regulan el tratamiento. Esta información es un aporte que contribuye a la construcción del conocimiento que permitirá en un futuro próximo acelerar y predecir resultados del tratamiento a partir de ayudas moleculares.

2. MARCO TEÓRICO / ESTADO DEL ARTE

2.1. Metaloproteinasas En Movimiento Dental Ortodóntico

La complejidad de los procesos biológicos que ocurren durante el movimiento dental ortodóntico se genera por reacciones bioquímicas, inducidas por hueso y tejidos blandos, enmarcada por la capacidad adaptativa del ligamento periodontal durante aplicación de fuerzas.

El movimiento dental ortodóntico, producto de la remodelación del PDL y hueso alveolar por carga mecánica, produce dos lados distintos, tensión (T) donde el desplazamiento de la raíz crea tensión en fibras y compresión (C) fuerza compresiva de la raíz contra el hueso, causando inflamación aséptica mediada por citoquinas y no constituye patología, sin embargo, una respuesta de larga duración puede generar daño tisular. la teoría "presión – tensión" en la cual se asocia la aplicación de fuerzas con cambios compresivos y tensionales, ocasionados por células presentes en ligamento periodontal, diferenciándose en osteoclastos en zona de tensión y osteoblastos en zona de presión, generando de esta manera resorción y aposición ósea respectivamente, durante este proceso se causa resorción directa por la aplicación de fuerzas ligeras (50 – 100g por diente) preservando tejidos así como resorción indirecta o socavante cuando se aplican fuerzas pesadas provocando hialinización, aplastamiento y muerte celular. (13)

La respuesta tisular inicialmente produce cambios vasculares, síntesis de prostaglandinas, citocinas y factores de crecimiento, los cuales conllevan a la activación del remodelado y aposición ósea en las regiones de compresión y tensión.

Factores como proteínas morfogenéticas óseas, citoquinas y factores de crecimiento pueden impulsar la formación de hueso, promueve diferenciación de

células precursoras en osteoblastos, que van a producir proteínas como colágeno tipo 1, osteocalcina (OCN) y fosfatasa alcalina. Mientras que la resorción ósea se libera por el receptor nuclear b (RANK), en los precursores de osteoclastos y su ligando RANKL, expresado por osteoblastos, esta interacción lleva a diferenciación y activación de osteoclastos, regulado por la osteoprotegerinas (OPG), la cual inhibe la interacción RANK –RANKL.

Cabe resaltar que además del hueso la matriz extracelular del colágeno (ECM), remodela los lados compresión y tensión durante el movimiento. (14)

La degradación de la matriz extracelular es una característica importante para el desarrollo, morfogénesis, reparación y remodelación tisular, varias proteínas participan en este proceso, pero las enzimas MMPs tienen papel fundamental para que se den estos procesos mediante la degradación del colágeno y proteínas de la matriz extracelular.

Para que se den procesos de desarrollo y morfogénesis son importantes las macromoléculas de matriz extracelular (ECM); las metaloproteinasas (MMP) participan en la degradación de ésta, fisiológicamente la actividad de MMP se regulan por transcripción, activación de zimógenos precursores, la interacción con componentes concretos de la ECM e inhibición endógena. Cuando se rompe el equilibrio de esta actividad se generan enfermedades como cáncer, artritis, fibrosis, entre otras. Mientras ocurría el proceso de metamorfosis en la cola de un renacuajo, se descubrió la primera actividad de MMP, una colagenasa, hasta el momento se han reconocido 24 MMP en vertebrados, siendo encontradas en humanos 23. En vertebrados se dividen en los siguientes grupos:

Colagenasas:

En este grupo se encuentran MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18 (Xenopus), se caracterizan por la capacidad de dividir colágenos intersticiales I, II, III en lugar específico a ¾ partes del extremo N – terminal.

Gelatinasas :

A este grupo pertenecen La gelatinasa A (MMP-2) y la gelatinasa B (MMP-9). Los primeros digieren colágenos tipo I, II y III, siendo importante en la raza humana debido a que forman hueso, cartílago y vasos sanguíneos respectivamente.

Estromelisina:

Tienen especificidades por sustratos similares estromelisina 1 (MMP-3) y estromelisina 2 (MMP-10), mientras que MMP-3 tiene mayor eficacia proteolítica que MMP-10.

Matrilisinas:

Estas se caracterizan por no dominio de hemopexina, en este grupo se encuentran matrilisinas 1 (MMP-7) y 2 (MMP-26). MMP7 procesa moléculas de superficie celular como factor de necrosis tumoral (TNF), entre otras.

MMP de tipo membrana

Se encontraron 6 tipos (MT-MMP): 4 son proteínas transmembrana tipo I (MMP-14, MMP-15, MMP-16 y MMP-24) y dos ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) (MMP-17 y MMP-25). Digieren moléculas de ECM, MT1-MMP tienen actividad colagenolítica y en la angiogénesis.

Otras MMP

En las categorías anteriores no se encuentran siete MMP. MMP-12 expresado por los macrófagos y fundamental para la migración de estos. MMP-19 se identificó como autoantígeno derivado de células T de pacientes con artritis reumatoide. MMP-20 digiere amelogenina en el esmalte dental recién formado, mutaciones en este conduce a amelogénesis imperfecta (14)

Un típico MMP tiene un tamaño de 80 aminoácidos, un dominio de metaloproteinasa catalítico de 170 aminoácidos, un péptido enlazado en longitudes variables y un dominio de hemopexina de 200 aminoácidos, con excepción de MMP-7, MMP-26 y MMP-23 no tienen el péptido enlazador y dominio de hemopexina, y MMP-23 tiene un único rico en cisteína. (15)

Mientras se mueven los dientes con ortodoncia ocurren cambios bioquímicos y estructurales en el ligamento periodontal (PDL) llevando a remodelación de tejidos circundantes, teniendo las metaloproteinasas de matriz (MMP) un papel fundamental en este proceso, son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc comprendiendo más de 24 enzimas que participan en diferentes procesos biológicos, dependiendo de la estructura primaria, el sustrato y localización celular pueden dividirse en al menos 4 principales entre ellas colagenasas y gelatinasas. Por ejemplo, las colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) desintegran colágenos fibrilares nativos, las gelatinasas (MMP-2) y MMP-9) rompen el colágeno desnaturalizado, debido a esto ambas se complementan en la degradación del colágeno fibrilar (11)

Las metaloproteinasas de matriz son importantes mediadores endógenos en la pérdida de tejido patológico durante la periodontitis, han sido estudiadas extensamente en el fluido crevicular gingival (GCF) y en saliva, presentando

aumentos en pacientes comprometidos periodontalmente en comparación a sanos. (4)

La actividad de MMP es controlada por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) actúan de forma coordinada para regular la remodelación del tejido periodontal. Las intervenciones en ortodoncia generan lesiones tisulares y respuestas inflamatorias, altos niveles de MMP son producto de estrés mecánico y respuestas inflamatorias cuando las colagenasas son expresadas por macrófagos y fibroblastos que llegan al área lesionada. (10)

El metabolismo de tejido conjuntivo puede ser modulado por citoquinas y factores de crecimiento, éstos tienen posible participación en movimiento ortodóntico. Citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF-a) tiene efecto catabólico y actúa como regulador de la osteoclastogénesis y la expresión de MMP, consecuencia contraria tiene el factor de crecimiento transformante beta (TGF-b), que tiene efecto anabólico, además de propiedades antiinflamatorias, induce osteoblastogénesis y síntesis de ECM. (14)

Para que se genere movimiento dental ortodóntico debe existir remodelación de la matriz extracelular de manera equilibrada, ya que la expresión disminuida o aumentada de m-RNA específico y de la producción de proteínas del PDL dependerá la respuesta adaptativa ante estrés mecánico, de igual forma las MMP están involucradas en este proceso, pues se ha visto retraso en el movimiento a la expresión de inhibidores MMP, teniendo influencia no solo por la aplicación de la fuerza sino también por el tipo de fuerza aplicada. Estudios in vitro han evidenciado que los fibroblastos del ligamento periodontal en humanos, pueden percibir estímulos de 2 formas: tensionales y comprensivas, respondiendo de manera diferente a la síntesis y degradación de matriz extracelular. Se ha encontrado que

MMP-1 y MMP-2 son detectables durante el movimiento del diente inicial, en diferente medida en lado de compresión y tensión (11)

Para mantener el ritmo de movimiento dental ortodóntico, es indispensable la participación de osteoblastos y osteoclastos en la degradación de la matriz, estudios han mostrado que a nivel molecular la molécula MMP-13, tiene un papel en fases iniciales, ya que la tensión mecánica induce la expresión de esta por osteoblastos (10)

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

3.1. Objetivo General

- Analizar cuáles son las metaloproteinasas que intervienen en el movimiento dental ortodóntico estudiadas en el fluido crevicular gingival.

3.2. Objetivos Específicos

- Determinar metaloproteinasas presentes en el fluido crevicular gingival durante movimiento dental ortodóntico (OTM) y su función

4. METODOLOGÍA DEL PROYECTO

La revisión sistemática se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones del manual Cochrane de revisión de intervenciones. Se realizará búsqueda

computarizada en diversas bases de datos pubmed, embase, web of science desde el año 2000 hasta febrero de 2018 con los términos booleanos metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de las metaloproteinasas (TIMPs), movimiento dental y ortodoncia, serán seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión como: estudios de casos y controles, cohorte (tener grupo control y experimental) y ensayos clínicos controlados, estudios longitudinales, que tengan lapso de medición, realizados en humanos.

Serán eliminados duplicados y aquellos que no cumplan criterios de selección como aquellos realizados en animales.

4.1. Tipo O Diseño De Estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática, ésta estuvo limitada a emitir una valoración cualitativa de la mejor evidencia disponible acerca de las metaloproteinasas involucradas durante el movimiento dental ortodóntico.

4.2. Criterios De Selección

4.2.1. Criterios De Inclusión

- Estudios de cohorte (Grupo control y experimental)
- Ensayos clínicos controlados
- Estudios longitudinales

- Contar con lapso de medición

- Estudios realizados en humanos

4.2.1.1. Diseño De Estudio

- Cohorte y ensayos clínicos
- Fueron elegibles aquellos estudios originales con enfoque analítico, retrospectivo, prospectivo. Es decir aquellos estudios que corresponden a diseños de Cohortes y ensayos clínicos controlados.

4.2.1.2. PARTICIPANTES

- Estudios de cohortes y ensayos clínicos que evalúen la presencia y/o concentraciones de metaloproteinasas en las zonas de compresión y tensión en el movimiento durante el tratamiento ortodóntico en humanos.

4.2.1.3. Intervención/Exposición

- Presencia y/o concentración de (MMP) en líquido crevicular y/o en la pulpa

4.2.1.4. COMPARACIONES

- Presencia de metaloproteinasas según el lado de tensión o compresión.
- Evaluar concentraciones de metaloproteinasas comparando grupo control y grupo experimental.

4.2.1.5. RESULTADOS

- Presencia de metaloproteinasas (MMP) en movimiento dental ortodóntico en humanos

- Técnicas de evaluación.

4.2.1.6. Tiempo

Medidas tomadas del volumen del líquido crevicular gingival y niveles de las metaloproteinasas (10)

- 0 horas
- 1 hora
- 24 horas
- 7 días
- 14 días
- 21 días

4.2.2. Criterios De Exclusión

- Artículos realizados animales
- Reportes de casos
- Artículos publicados antes del año 2000

4.3. Fuentes De Información

En las bases de datos Medline, Web of science y Embase, se realizó una búsqueda de referencias en artículos indexados. Referencias de artículos publicados desde 2000 en adelante con abordaje analítico y/o experimental.

4.4. Estrategia De Búsqueda

Se realiza búsqueda bibliográfica con lenguaje controlado con los términos booleanos metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP), movimiento dental y ortodoncia, en diversas bases de datos Medline, Web of science, Embase, desde el año 2000 hasta febrero de 2018

Combinaciones (Ingles)

No	Combinación
1	Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors
2	Matrix metalloproteinases and dental movement
3	Metalloproteinases and orthodontics
4	Inhibitors of metalloproteinases and dental movement

5	Inhibitors of metalloproteinases and orthodontics
6	Dental movement and orthodontics

Combinaciones (español)

No	Combinación
1	Metaloproteinasas de matriz e inhibidores de las metaloproteinasas
2	Metaloproteinasas de matriz y movimiento dental
3	Metaloproteinasas y ortodoncia
4	Inhibidores de las metaloproteinasas y movimiento dental
5	Inhibidores de las metaloproteinasas y ortodoncia
6	Movimiento dental y ortodoncia

4.5. Extracción De Datos

Teniendo en cuenta los resultados de la búsqueda se realizó la aplicación de filtros en tres fases: duplicados, evaluación por título y evaluación del resumen. Este proceso se llevó a cabo con ayuda del gestor de referencias (ENDNOTE). Los evaluadores revisarán los resultados de forma independiente y en caso de presentar desacuerdo fue negociada la inclusión o eliminación de la referencia.

Se extrajeron datos que están relacionados con las variables de interés de acuerdo con los resultados primarios y secundarios descritos previamente, además de las características de la metodología de los estudios, población, tamaño de muestra, tipo de metaloproteinasas, inhibidores de metaloproteinasas, nivel o probabilidad de sesgo (calidad de evidencia), técnica mediante la cual se midieron las metaloproteinasas, lapsos de medición.

4.6. Riesgo De Sesgo / Valoración De Calidad

La lectura de texto completo se realizó en el grupo de trabajo y en caso de existir desacuerdo se realizó consenso para emitir la calificación de calidad de evidencia. Esta característica se evaluó en conformidad con las fichas de lectura crítica de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), que fueron aplicadas según el diseño de estudio.

5. RESULTADOS

El período de búsqueda correspondió al tiempo comprendido entre el año 2000 y febrero de 2018, se identificaron un total de 330 artículos, de los cuales se seleccionaron 10 que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron casos y controles, cohortes, ensayos clínicos controlados, con el fin de dar respuesta al objetivo de la revisión.

De las referencias seleccionadas se obtuvieron 10 estudios que involucran las siguientes técnicas de laboratorio: 4 inmunoensayo, 1 inmunoensayo y Western Blotting, 1 Inmunohistoquímica, 1 zimografía, 1 zimografía y Western Blotting, 1 PCR-RT, 1 Western Blotting.

Los resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos se encuentran en la tabla 1 y los resultados en la tabla 2.

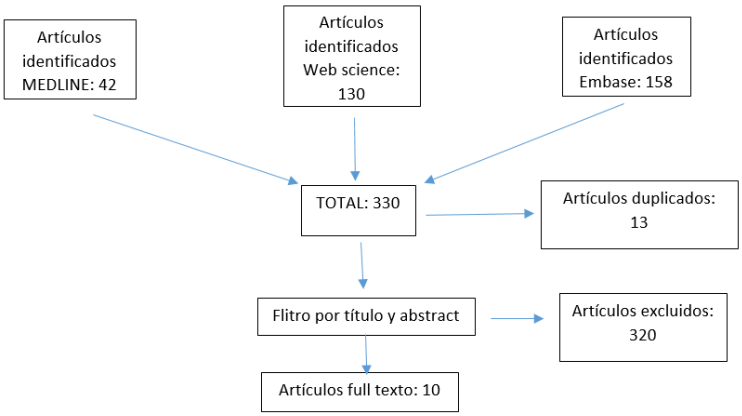


Tabla 1. Selección de artículos

6. DISCUSIÓN

La aparatología de ortodoncia genera estímulos mecánicos en los dientes originando áreas de tensión y compresión en el ligamento periodontal, induciendo respuesta inflamatoria y remodelación en estructuras adyacentes. Cambios en la vascularización son iniciados por señalización molecular, la cascada comienza con metabolitos de ácido araquidónico, neurotransmisores y segundos mensajeros, éstos liberan citoquinas, factores de crecimiento y factores estimulantes de colonias que afectan a los moduladores de hueso y tejidos, entre ellos RANK L, osteoprotegerinas (OPG), metaloproteinasas de matriz (MMP) e inhibidores de MMP (TIMPs). Se ha encontrado que las metaloproteinasas intervienen en el movimiento dental ortodóntico, entre las más estudiadas se encuentran MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13 además de la intervención de TIMP 1 y 2 en la regulación de la remodelación de la matriz extracelular.

En humanos, las metaloproteinasas de matriz han sido relacionadas con el movimiento dental ortodóntico por su rol en el proceso de remodelado de la ECM, *Apajalahti y colaboradores* 2003 realizaron estudio in vivo con el objetivo de evaluar

niveles, formas moleculares y el grado de activación de colagenasa de los fibroblastos (MMP-1) y la colagenasa 2 (MMP-8) en el fluido cervicular en humanos expuestos a fuerza con aparatología fija, buscando cambios dependientes del tiempo en cuanto MMP1 y MMP-8 en fase inicial del tratamiento, los métodos utilizados fueron western blot y ensayo de inmunofluorescencia donde se identificaron que las concentraciones de MMP-8 en fluido crevicular gingival fueron más altas luego de 4 a 8 horas después de la aplicación de la fuerza comparado con el grupo control, mostrando que ésta aumenta rápidamente al activar aparatología de ortodoncia, también en sus hallazgos evidenciaron que MMP-1 no contribuye a la remodelación PDL inducida por ortodoncia durante el movimiento inicial.(8)

Pocos estudios se han centrado en la remodelación dependiente de MMP de los tejidos dentales y adyacentes en humanos, *Tuula Igman y colaboradores 2005* mediante estudio piloto in vivo encontraron que MMP-8 fue significativamente más alto en pacientes en período inicial (1 mes) de tratamiento de ortodoncia, sin embargo no existían diferencias significativas en lado de tensión y compresión.(16)

Cantarella 2006 y colaboradores realizaron estudio con 11 pacientes que necesitaban extracción de premolares como plan de tratamiento durante la ortodoncia, en los pacientes que recibieron fuerzas mecánicas, la expresión de metaloproteinasas fue evaluado por análisis de transferencia de Western blot, donde observan que MMP-1 y MMP-2 son detectables en movimiento inicial una hora después de la activación de la aparatología de ortodoncia hasta la 4ta hora, siendo afectados por los niveles por fuerza de ortodoncia en lados de tensión y presión, presentando cambios dependiendo del tiempo.[11] En otro estudio publicado en 2007 *Garlet y colaboradores* encontraron que MMP-1 es mayor en lado de compresión y tensión en pacientes expuestos a activación de ortodoncia y aumento de TIMP-1 en lado de tensión.(11)

Los hallazgos anteriores fueron corroborados en 2009 por *Bildt y colaboradores* donde hubo cambios en niveles de MMP y TIMP los cuales reflejan la actividad de remodelado , encontrando en el lado de resorción remodelación intensa del ligamento periodontal, por la sobre regulación de MMP-1, MMP-2 y MMP-9 y TIMP-1, mientras que en lado de aposición presenta remodelado disminuido donde MMP-2 presenta niveles más bajos y TIMP1 más alto en este lado; TIMP-1 podría jugar un doble papel estimulando la resorción ósea a bajas concentraciones en el lado de reabsorción y reduciéndola a concentraciones más altas en el lado de la aposición.(9)

En cuanto al tejido pulpar, Ángelo Leone et al 2009 refieren que la reducción MMP-2 y MMP-9 está relacionada con el tiempo de tratamiento ortodóntico, el cual ocasiona alteraciones en características morfológicas dificultando remodelación de matriz extracelular, siendo irreversibles los daños ocasionados por ortodoncia. (17)

En el 2011 Jonás Capelli Junior y colaboradores encontraron variaciones estadísticamente significativas detectadas durante el movimiento dental ortodóntico en: MMP-3, MMP-9 y MMP-13 en el lado de compresión, aumentando una hora después de la aplicación de la fuerza y disminuyeron de manera abrupta durante las 24 horas siguientes, no existen cambios en lado de tensión. (4)

Un estudio realizado por Cristiane Canavarro et al 2013 con el fin de distalizar caninos a lugar de extracción de premolares, se ha encontrado que en el grupo control de tensión existen cambios significativos en MMP-1 a lo largo del tiempo, en el grupo control de presión se han encontrado cambios estadísticamente significativos en MMP-1 y MMP-3 solo entre las 24 y 7 días y entre los días 7 y 21 tanto en grupo control como el grupo experimental, en el grupo de prueba de tensión hay cambios en MMP-3 a las 24horas y 7 días, 7 y 14 días. Hay diferencias

estadísticamente significativas en MMP1 y MMP-3 en el grupo prueba de presión entre las 24 horas y 7 días para MMP-1 y entre los días 7 y 14 para MMP-3. A manera de conclusión refieren que estos cambios no revelaron cambios estadísticamente significativos entre los grupos.(10)

En humanos MMP-9, incrementa significativamente en sitios de tensión y compresión 4 horas y 7 días después de aplicar fuerza distalizadora, TIMP 1 y 2 aumentaron significativamente en lado de tensión 4 horas, 7 y 42 días después de aplicar fuerza mientras que en lado de compresión aumenta TIMP-1 a las 4 horas y TIMP-2 aumentó a los 7 días.

Por otra parte Melissa Grant y colaboradores en el año 2013 encontró que después de aplicar fuerza ocurre un aumento prolongado en la relación MMP-9 /TIMP-1 en sitios de compresión. Parece ser que el estudio de MMP y TIMP marcan una pauta para futuros estudios debido a su aporte para predecir la velocidad del movimiento dental y efectos de la ortodoncia en tejidos adyacentes como la pulpa. (18)

7. CONCLUSIÓN

En síntesis, los resultados encontrados en esta revisión ratifican la importancia de las metaloproteinasas de matriz y sus inhibidores en el movimiento dental ortodóntico, sin embargo en la literatura se encuentra que los estudios son realizados mayormente en modelos animales. Los estudios realizados en humanos describen la participación de metaloproteinasas MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12 y MMP-13, TIMP-1 y TIMP-2 en diferentes momentos del movimiento dental ortodóntico. Los futuros estudios deben encaminarse a entender los mecanismos biológicos del movimiento dental ortodóntico como fundamento de la profesión, conocer lo que hay detrás de lo que hacemos clínicamente, sin

menospreciar la parte artística la especialización y de esta manera avanzar cada día en los paradigmas se tienen en cuanto a recidiva, resorción y aceleración del movimiento.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2006;129(4):469 e1-32.
2. Antoun JS, Mei L, Gibbs K, Farella M. Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. Periodontology 2000. 2017;74(1):140-57.
3. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. Progress in Orthodontics. 2014;15(1):65.
4. Capelli J, Kantarci A, Haffajee A, Teles RP, Fidel R, Figueredo CM. Matrix metalloproteinases and chemokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. European journal of orthodontics. 2011;33(6):705-11.
5. Jr WJR, Akhlaghi H, Akyalcin S, Wiltshire WA, Wijegunasinghe M, Filho GN. Impact of orthodontic retainers on periodontal health status assessed by biomarkers in gingival crevicular fluid. The Angle orthodontist. 2011;81(6):1083-9.
6. Zitka O, Kukacka J, Krizkov S, Huska D, Adam V, Masarik M, et al. Matrix Metalloproteinases. Current Medicinal Chemistry. 2010;17(31):3751-68.
7. Pereira Prado V, Asquino N, Apellaniz D, Bueno Rossy L, Tapia G, Bologna Molina R. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. Odontoestomatología. 2016;18:20-9.
8. Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T. The in vivo Levels of Matrix Metalloproteinase-1 and -8 in Gingival Crevicular Fluid during Initial Orthodontic Tooth Movement. Journal of dental research. 2003;82(12):1018-22.

9. Bildt MM, Bloemen M, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. European journal of orthodontics. 2009;31(5):529-35.

10. Canavarro C, Teles RP, Capelli Junior J. Matrix metalloproteinases -1, -2, -3, -7, -8, -12, and -13 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a longitudinal randomized split-mouth study. European journal of orthodontics. 2013;35(5):652-8.

11. Cantarella G, Cantarella R, Caltabiano M, Risuglia N, Bernardini R, Leonardi R. Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2006;130(5):568 e11-6.

12. Takahashi I, Onodera K, Nishimura M, Mitnai H, Sasano Y, Mitani H. Expression of genes for gelatinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periodontal tissues during orthodontic tooth movement. Journal of molecular histology. 2006;37(8-9):333-42.

13. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2006;129(4):458-68.

14. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. European Journal of Oral Sciences. 2007;115(5):355-62.

15. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovascular Research. 2006;69(3):562-73.

16. Ingman T, Apajalahti S, Mantyla P, Savolainen P, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth

movement: a pilot study during 1 month of follow-up after fixed appliance activation. European journal of orthodontics. 2005;27(2):202-7.

17. Leone A, Mauro A, Spatola GF, Provenzano S, Caradonna C, Gerbino A, et al. MMP-2, MMP-9, and iNOS Expression in Human Dental Pulp Subjected to Orthodontic Traction. Angle Orthodontist. 2009;79(6):1119-25.

18. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. European journal of orthodontics. 2013;35(5):644-51.

Autor	Año	n	Muestra estudiada	Técnica	MMP	Efecto	Observaciones
Grant et al.	2013	21	LGC	Inmunoensayo	MMP-9, TIMP-1, TIMP-2	Aumento de MMP-9 mayor en lado compresión. Aumento TIMP-1 y TIMP-2 en lados de tensión	
Canavarro et al.	2013	16	LGC	Inmunoensayo	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-12, MMP-13	No se encontraron diferencias significativas en las distintas MMPs en LGC durante OTM	
Zhou et al	2011	20	LGC	Inmunoensayo	MMP-9 TIMP-1	MMP-9 y TIMP-1 aumenta en primeras 3 semanas en el lado de compresión. TIMP-1 decae posteriormente e igual el lado de tensión.	

Capelli et al.	2011	14	LGC	Inmunoensayo	MMP-3, MMP-9, MMP-13	Aumento significativo de todas las MMP´s 1 hora después de activación, se normaliza en día 21. No hay cambios en lado tensión.	
Leone et al.	2009	10	Pulpa dental	Inmunohistoquímica	MMP-9, MMP-2	Aumento MMP-9 y disminución de MMP-2 en capa odontoblástica	
Bildt et al.	2009	8	LGC	Zimografía	MMP-1, MMP-8, MMP-2, MMP-9, TIMP-1	MMP-2 y MMP-9 aumentan en lado de compresión. MMP-1 y TIMP-1 aumenta en zona de tensión.	
Garlet et al.	2007		LGC	PCR-RT	MMP-1, TIMP-1	MMP-1 aumentado en lado de compresión y TIMP-1 aumentado en lado de tensión	
Cantarella et al	2006	11	LGC	Western Blot	MMP-1, MMP-2	Aumento de MMP-1 y MMP-2 en compresión y tensión	
Ingman et al.	2005	5	LGC	Inmunoensayo, Western Blot	MMP-1, MMP-8	MMP-1 no detectable. MMP-8 mayor en experimental.	No especifica diferencias entre compresión y tensión.
Apajalahti et al.	2003	10	LGC	Zimografia, Western Blot	MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-13	Se encontró aumento de actividad de MMP-9 en pacientes con longitud radicular disminuida	

Tabla 2. Resultados. LGC (Líquido crevicular gingival), MMP (Metaloproteinasas de matriz), TIMP (Inhibidor tisular de las metaloproteinasas