METALOPROTEINASAS PRESENTES EN MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNTICO EN HUMANOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Gianny Tatiana Tabares Pérez. 1
Laura Mercedes Forero Díaz. 1
Mario Alejandro Ortíz. 2
Carlos Humberto Martínez Cajas. 2

1 Especialista en ortodoncia y ortopedia maxilar
2. Docentes-Investigadores. INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC. Posgrado de ortodoncia y ortopedia maxilar. Santiago de cal

RESÚMEN

El movimiento dental ortodóntico genera una respuesta inflamatoria aguda a 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 del colágeno 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. **OBJETIVO:** Analizar cuáles son las metaloproteinasas que intervienen en el movimiento dental ortodóntico. **MÉTODOS:** Se realizó búsqueda en diversas bases de datos pubmed, embasse, web of science hasta febrero de 2018 con los términos booleanos metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP), movimiento dental y ortodoncia. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Del año 2.000 hasta el 2.018 se identificaron un total de 330 artículos, de los cuales se seleccionaron 10 que cumplieron con los criterios de inclusión. 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.

PALABRAS CLAVES

Movimiento dental, ortodoncia, metaloproteinasas (MMP), inhidores de las metaloproteinasas (TIMP)

AREAS TEMATICAS

Biología molecular, movimiento dental, ortodoncia

ABSTRACT

The orthodontic dental movement generates an acute inflammatory response to the tissues (periodontal ligament and pulp), which triggers a series of biological responses that lead to the remodeling, both soft tissues and bone. These tissue processes have been evaluated in gingival crevicular fluid, which consists of serum infiltrate and comprises substances of bone metabolism, thus allowing the study of biomarkers and matrix metalloproteinases (MMP). From the degradation of collagen occurs orthodontic dental movement, function performed by MMP and regulated by tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP), due to its importance in the biology of dental movement arises the need to determine which intervene in this process. OBJECTIVE: To analyze which metalloproteinases are involved in orthodontic dental movement. METHODS: Search was carried out in several pubmed databases, embasse, web of science until February 2018 with the boolean terms matrix metalloproteinases (MMP), inhibitors of metalloproteinases (TIMP), dental movement and orthodontics. RESULTS AND CONCLUSIONS: From the year 2000 to the year 2018, a total of 330 articles were identified, of which 10 were selected that met the inclusion criteria. Studies conducted in humans describe the participation of metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12

and MMP-13, TIMP-1 and TIMP-2 in Different moments of orthodontic dental movement.

INTRODUCCIÓN.

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) [1]

Mostrando así que la masa ósea y el hueso tienen adaptación la cual es mecánica, un ejemplo de ello es el hueso que se adapta al movimiento dental ortodóntico produciéndose en uno de los lados resorción y en el otro formación de hueso alveolar.(2) [2]

Las fuerzas de ortodoncia ligeras generan mejor respuesta en el periodonto, por su capacidad de generar resorción frontal, a diferencia de las pesadas donde se origina necrosis (hialinizacion) del LPD y resorción por socavado, por ello se busca la aplicación de un estímulo mecánico extrínseco que evoca una respuesta celular para restaurar el equilibrio mediante remodelación de tejidos para conducir hacia un mayor movimiento y menos daño tisular, pudiendo ser diferente de acuerdo a cada diente y cada paciente. (1)

Un número alto de pacientes que buscan tratamiento ortodóntico son propensos a presentar enfermedad periodontal en algún grado, mostrando extrusiones dentales, espaciamiento, rotaciones; estos cambios pueden estar asociados a que el ligamento periodontal exhibe dificultad para contrarrestar esas fuerzas externas.

Las fuerzas ortodónticas causan constricción en la microvasculatura y áreas necróticas ubicadas dentro del ligamento periodontal (hialinización).

Generalmente las fuerzas del movimiento dental ortodóntico dan como resultado una distribución desigual a lo largo del ligamento periodontal, donde las fuerzas activas más altas y los niveles de compresión se dan a nivel marginal. (3)

La base biológica del movimiento dental está fundamentada en varias teorías entre ellas, la teoría presión – tensión, en la cual en el lado de presión el LDP, muestra desorganización y la replicación celular disminuye por constricción vascular, en el lado de tensión se crea estimulación por estiramiento de las fibras del ligamento y aumenta replicación celular. También encontramos la teoría de la flexión del hueso, en la cual huesos alveolares juegan un papel primordial en el movimiento ortodóntico, cuando se activa un aparato de ortodoncia doblan el hueso y estructuras adyacentes, debido a su elasticidad, esto implica renovación ósea, con esta teoría y apoyados en la ley de Wolf se podrían explicar hecho como la lentitud del movimiento en masa, rapidez del movimiento del diente hacia un lugar de extracción y la rapidez en resultados en niños, teniendo en cuenta que tienen huesos más flexibles y menos calcificados. Continuamos, con las señales bioeléctricas en el movimiento, en el cual fue propuesto que, en respuesta a fuerzas mecánicas, se produce potenciales eléctricos en los tejidos que sufren estrés. (1)

La teoría de la “mecanostato” de Frost expresa que tanto en niveles de tensión excesiva y en el de tensión baja se puede dar la osteopenia y la pérdida ósea. De otra manera niveles de tensión en un rango de 1,500 a 3,000 microstrains ayudan al proceso de remodelado ósea conllevando de esta forma a que se dé la deposición ósea. Creyéndose que la cantidad de hueso depositado está íntimamente relacionado con el nivel de presión, a niveles más altos de presión mayor aposición, siendo este resultado variable entre los individuos y huesos. (3) [3]

Burstone en 1962 sugirió 3 fases del movimiento de los dientes; una fase inicial, fase de retraso y fase posterior, en la primera se causa un movimiento rápido

inmediatamente después de la activación, enseguida ocurre periodo de retraso o sin desplazamiento, derivado por la hialinizacion del Ligamento periodontal y en la tercera fase el movimiento aumenta de forma gradual o repentina. La primera fase del movimiento involucra respuesta celular aguda, representada por vasodilatación y migración de leucocitos fuera de los capilares, estas células migratorias producen varias citoquinas, que actúan de forma directa o indirecta en la población celular nativa.

Gran parte de las células son sensibles a cargas mecánicas, por interacción de elementos intracelulares y extracelulares, las fuerzas transducen de la ECM al citoesqueleto por proteínas de la superficie celular, las moléculas de la ECM participantes incluyen colágeno, proteoglicanos, laminina y fibronectina. (1) [1]

La remodelación ósea es un proceso fisiológico el cual comprende la resorción ósea en la que los mediadores son los osteoclastos y la formación de hueso es realizada por los osteoblastos, dándose de esta forma un equilibrio entre resorción-formación. Luego de que se presenta la resorción ósea actúan las proteínas morfogenéticas ósea (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β) en la que estos componentes nombrados son liberados de la matriz orgánica del hueso resorbido al microambiente local lo que induce a los mediadores osteoblásticos para que haya formación de hueso

Las células de resorción ósea (Osteoclastos) en donde se libera el receptor nuclear (RANK), en los precursores de osteoclastos y su ligando RANKL, expresado por osteoblastos, esta interacción lleva a diferenciación maduración y activación de osteoclastos, regulado por la osteoprotegerina (OPG) inhibiendo la osteoclastogénesis, el cual inhibe la interacción RANK –RANKL.) (4)

La remodelación del EMC asume un papel integral en el movimiento de ortodoncia, donde las metaloproteinasas de matriz (MMP) -colagenasas, gelatinasas,

estromolisinas y su inhibidor TIMP (inhibidor de MMP), tienen un papel vital en este proceso. (1)

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. (5)

Es un fluido fácil de recolectar y no invasivo, permite medir in vivo mediadores inflamatorios, (6)[6] 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, asi como identificar metaloproteinasas de matriz, las cuales remodelan la matriz extracelular de diversos tejidos y es expresada tanto en procesos fisiológicos como patológicos. (7)

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son son un gran grupo de proteasas de matriz extracelular, dependientes del zinc son responsables en la división y reconstrucción de los componentes del tejido conectivo como colágeno, elastina, gelatina y caseína. (8) [8] Estas metalopreteinasas están involucradas en la formación de vasos sanguíneos (Angiogenesis) 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 (9) [9]. 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 medida 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 compresión, generando se esta manera resorción y aposición ósea respectivamente, durante este proceso se genera resorción directa en la aplicación de fuerzas ligeras (50 – 100g por diente) preservando tejidos así como resorción indirecta o socavante en la aplicación de fuerzas pesadas provocando hialinización, aplastamiento y muerte celular. (10)

Durante el movimiento dental ortodoncico 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 metaloproteinasas de matriz (MMP) un papel fundamental en este proceso, 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) La actividad de MMP es controlada por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) actúan de forma coordinada para regular la remodelación del tejido periodontal. (12)

A partir de la descomposición del colágeno, ocurre el movimiento dental ortodontico, esta función es realizada por enzimas MMP (metaloproteinazas de matriz) conjuntadamente regulada por el inhibidor tisular de la metaloproteinzsa (TIMP). 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. (13) [13] Por lo tanto es necesario analizar cuáles son las metaloproteinasas que intervienen en el movimiento dental ortodóntico.

MÉTODOS

La revisión sistemática fue llevada a cabo siguiendo las recomendaciones del manual Cochrane de revisión de intervenciones. Se realizo búsqueda computarizada en diversas bases de datos pubmed, embasse, web of science hasta febrero de 2018 con los términos booleanos metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP), movimiento dental y ortodoncia, la estrategia de búsqueda de la información se describe en el anexo y flujograma de manejo de la información tabla 1.

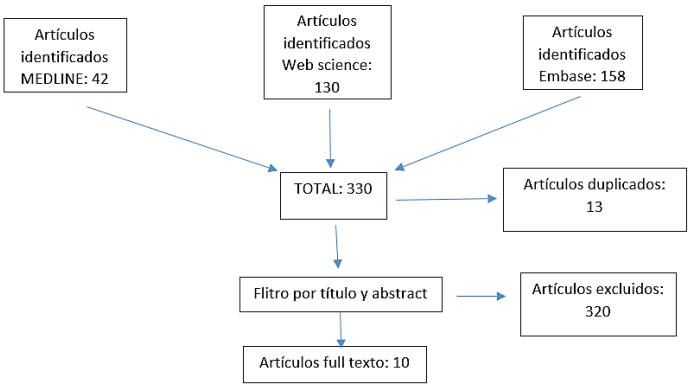


Tabla 1. Selección de artículos

Los estudios se evaluaron por medio de los siguientes criterios estudios de cohorte y ensayos clínicos, longitudinales, tener lapso de medición, en humanos, contar con grupo control y experimental, limitados en el idioma: inglés, español y portugués. Se eliminaron artículos realizados en animales, duplicados y que no cumplieran criterios de inclusión.

RESULTADOS

En el periodo de búsqueda desde el año 2.000 hasta el 2.018 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 Wester Blotting, 1 PCR-RT, 1 Western Blotting.

Los resultados de la revisión se presentan en la tabla 2.

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 remodelado en estructuras adyacentes. Cambios en la vascularización son iniciados por señalización molecular, la cascada comienza con metabolitos de ácido araquidónico, neurotransmisores y segundos mensajeros, estos 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 (TIMP). 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 concentración 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 este 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. (14)

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 periodo inicial (1 mes) de tratamiento de ortodoncia, sin embargo, no existían diferencias significativas en lado de tensión y compresión. (15)

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, donde observan que MMP-1 y MMP-2 son detectables en movimiento inicial, siendo afectados por los niveles por fuerza de ortodoncia en lados de tensión y presión, presentando cambios dependiendo del tiempo. (11) [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. (16)

Los Hallazgo 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 LP, 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. (17)

En cuanto al tejido pulpar Ángelo Leone et al 2009 refieren que la reducción MMP-2 y MMP-9 está relaciona 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. (18)

En el 2011 Jonas 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. (19)

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 existe 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. (12)

Zhou y colaboradores realizaron un estudio en el año 2011, donde involucran 20 casos, los cuales fueron divididos en 2 grupos, en los que se aplicó fuerza para distalizar el canino en un grupo de 100gr siendo el A y el otro de 250gr B, donde encontraron que la MMP) en el primer grupo comenzó a aumentar a la 1 semana de activación y alcanzó su punto máximo en la semana 3, regresando a su nivel de inicio en la semana 7, los nivel de TIMP 1 aumentaron de la semana 1 a la 3 y decrecieron a las 4 semanas de iniciar el estudio, logrando su punto máximo en la semana 7. Mostrando que el nivel de MMP-9 en el grupo de 100gr fue mayor que el del grupo de 250gr en todo momento y el nivel de TIMP-1 en el grupo A fue menor que en el grupo B. (20)

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 aumento TIMP-1 a las 4 horas y TIMP-2 aumento 7 días después de aplicar fuerza, de igual forma aumento prolongado en la relación MMP-9 /TIMP-1 en sitios de compresión. (Melissa Grant et al 2013). 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 adyacente como la pulpar. (21)

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 nuestra profesión, conocer lo que hay detrás de lo que hacemos clínicamente, sin menos preciar la parte artística de nuestra especialización y de esta manera avanzar cada día en los paradigmas que tenemos en cuanto a recidiva, resorción y aceleración del movimiento.

REFERENCIAS

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. McCormack SW, Witzel U, Watson PJ, Fagan MJ, Groning F. The biomechanical function of periodontal ligament fibres in orthodontic tooth movement. PloS one. 2014;9(7):e102387.
3. Antoun JS, Mei L, Gibbs K, Farella M. Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. Periodontology 2000. 2017;74(1):140-57.
4. Feller L, Khammissa RA, Schechter I, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer J. Biological Events in Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Forces. TheScientificWorldJournal. 2015;2015:876509.
5. 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.
6. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. Journal of periodontology. 2010;81(1):89-98.
7. Rody WJ, 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. Angle Orthodontist. 2011;81(6):1083-9.
8. Zitka O, Kukacka J, Krizkov S, Huska D, Adam V, Masarik M, et al. Matrix Metalloproteinases. Current Medicinal Chemistry. 2010;17(31):3751-68.
9. 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.
10. 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.
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. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Zhou ZY, Zhou JJ, Zhou JJ. [Changes of MMP-9 and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement under orthodontic forces]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2011;27(6):683-4.
21. 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
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 diferentes MMP,s 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 igula 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 despues de activación, se normaliza en día 21. No hay cambios en lado tensión.
Leone et al.	2009	10	Pulpa dental	IHQ	MMP-9, MMP-2	Aumento MMP-9 y dismunición 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 aum,entado en lado de compresión y TIMP-1 aumentado en aldo de tensión

Cantarella et al	2006	11	LGC	WB	MMP-1, MMP-2	Aumento de MMP-1 y MMP-2 en compresión y tensión
Ingman et al.	2005	5	LGC	Inmunoensayo, WB	MMP-1, MMP-8	MMP-1 no detectable. MMP-8 mayor en experimental.
Apajalahti et al.	2003	10	LGC	Zimografia, WB	MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-13	Se encontró aumento de actividad de MMP-9 en pacientes con longitud radicular disminuida

Tabla 2. Resultado