

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

Facultad de Estomatología

**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON OPCIÓN TERMINAL EN  
ORTODONCIA**

**“USO DE HIDROGELES PARA REGULAR EL MOVIMIENTO DENTAL  
ORTODÓNICO EN MODELOS ANIMALES.”**

**TESINA PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA  
CON OPCIÓN TERMINAL EN ORTODONCIA**

**PRESENTA:**

Olin Guadalupe Montero Jiménez 220450007

**DIRECTOR DE TESINA:**

Dr. Miguel Angel Casillas Santana ID 100526485

**ASESOR DISCIPLINARIO:**

Farid Alfonso Dipp Velázquez ID 100408155

**ASESOR METODOLÓGICO:**

Brenda Eréndida Castillo Silva ID NSS526469

**ASESOR EXTERNO:**

Juan Fernando Aristizábal Pérez

**LECTOR:**

Julia Flores Tochihuitl ID 100228022

31 MAYO 2022



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

Facultad de Estomatología

**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON OPCIÓN TERMINAL EN  
ORTODONCIA**

**“USO DE HIDROGELES PARA REGULAR EL MOVIMIENTO DENTAL  
ORTODÓNICO EN MODELOS ANIMALES.”**

**TESINA PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA  
CON OPCIÓN TERMINAL EN ORTODONCIA**

**PRESENTA:**

Olin Guadalupe Montero Jiménez 220450007

**DIRECTOR DE TESINA:**

Dr. Miguel Angel Casillas Santana ID 100526485

**ASESOR DISCIPLINARIO:**

Farid Alfonso Dipp Velázquez ID 100408155

**ASESOR METODOLÓGICO:**

Brenda Eréndida Castillo Silva ID NSS526469

**ASESOR EXTERNO:**

Juan Fernando Aristizábal Pérez

**LECTOR:**

Julia Flores Tochihuitl ID 100228022

31 MAYO 2022



**BUAP**

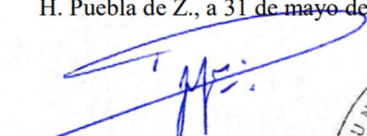
Oficio No. FESIEP/051/2022

**C. Olin Guadalupe Montero Jiménez**  
**Matrícula: 220450007**  
**Alumno de la Maestría en Estomatología**  
**Con opción Terminal en Ortodoncia**  
**De la Facultad de Estomatología**  
**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**  
**P R E S E N T E.**

*El que suscribe, **MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez**, Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por este medio me permito informar a usted que esta Secretaría **aprueba la impresión de la Tesina titulada "Uso de hidrogeles para regular el movimiento dental ortodóncico en modelos animales"**, misma que presentará para realizar su examen profesional y obtener el grado de **Maestra en Estomatología con Opción Terminal en Ortodoncia**.*

*Sin más por el momento, deseándole lo mejor, le reitero mi distinguida consideración.*

Atentamente  
"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z., a 31 de mayo de 2022.

  
MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez  
Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado  
Facultad de Estomatología



Facultad  
de Estomatología

31 Poniente 1304, Col. Volcanes,  
Puebla, Pue. C. P. 72410  
01 (222) 229 55 00 Ext. 6400

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**  
**SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESINA RECEPCIONAL**

Para obtener el Grado de: **Maestra en Estomatología con opción terminal en Ortodoncia**  
**Registro CIFE: 2022039** **Fecha: 31 de mayo del 2022**

**Título de la Tesina: "USO DE HIDROGELES PARA REGULAR EL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNICO EN MODELOS ANIMALES"**

**Nombre del alumno: OLIN GUADALUPE MONTERO JIMÉNEZ** **Matrícula: 220450007**

**Domicilio: SAN JOSE-URANGA 24-A, BARRIO DEL CALVARIO, 72700 SAN JUAN CUAUTLANCINGO, PUE.**

**Tel: 2292657798** **Fecha de ingreso a la Facultad: ENERO 2020**

Firma: 

**Director de tesina: Miguel Angel Casillas Santana** **Grado académico: Doctor en ciencias Odontológicas**

Adscripción: **Facultad de Estomatología** ID: 100526485 **TEL: 4448467645**

Firma: 

**Director disciplinario: Farid Alfonso Dipp Velázquez** Grado académico: **Maestría en Ortodoncia**

Adscripción: **Facultad de Estomatología** ID: 100408155 Tel: **2221614778**

Firma: \_\_\_\_\_

**Director metodológico: Brenda Eréndida Castillo Silva** Grado académico: **Maestría en Endodoncia**

Adscripción: **Facultad de Estomatología** ID: NSS526469 Tel: **4442426077**

Firma: 

**Lector: Julia Flores Tochiuitl** Grado académico: **Doctorado en Ciencias Químico - biológicas**

Adscripción: **Facultad de Estomatología** ID: 100228022 Tel: **2225466711**

Firma: 

**Nombre y firma de aprobación del Responsable de la Maestría en Estomatología con Opción terminal en Ortodoncia**

MO. Laura Mónica López Pérez Franco

Firma: 

**La Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Estomatología, autoriza la impresión de la Tesis.**

  
**MO. Farid Alfonso Dipp Velázquez**



**Fecha: 31 de mayo del 2022**

## AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Julio y Guadalupe por inculcar en mí el ejemplo del respeto, esfuerzo y valentía. Agradezco que con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona además de acompañarme en todos mis sueños y metas.

A mis hermanas Diana y Milagro por su cariño, apoyo incondicional y compañía en todo momento.

Gracias a ti, Juan, por ser mi compañero de viaje, por tu paciencia, amor, comprensión y apoyo, ya que ha sido sumamente importante en todo este proceso y sin ti no lo hubiera logrado.

A mi Maléfica por los momentos compartidos, por estar presente en cada situación buena o mala, gracias por tu amor, lealtad, por despertar sentimientos tan puros, maravillosos y darme grandes lecciones de vida.

Agradezco a Mimi Rojas por brindarme la confianza y el apoyo desde el inicio de esta etapa, gracias por hacerme parte de su equipo de trabajo.

A mis compañeros de generación, con quienes he atravesado momentos difíciles e inesperados durante el posgrado, y a pesar de ello, continuar unidos, dando lo mejor de cada uno, para sumar esfuerzos y éxitos. El trabajar juntos me ha hecho crecer como persona y de manera profesional. Espero volver a coincidir en un futuro.

Así mismo agradezco a las personas involucradas en este trabajo, por la dedicación y apoyo que me han brindado, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por compartir sus conocimientos para realizar este trabajo.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO I. MARCO CONTEXTUAL</b> .....	<b>12</b>
PROPÓSITO .....	13
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL</b> .....	<b>14</b>
MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNCICO .....	14
PRESIÓN-TENSIÓN .....	14
TEORÍA BIFÁSICA DEL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNCICO.....	14
OSTEOBLASTOS .....	15
OSTEOCLASTOS .....	15
HIDROGEL .....	15
HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN .....	16
METODOS DE ACELERACIÓN .....	17
RETENCIÓN.....	17
<b>CAPÍTULO III. MARCO REFERENCIAL</b> .....	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA Y ANÁLISIS</b> .....	<b>23</b>
MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
PREGUNTA FOCALIZADA.....	23
PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	24
MÉTODOS DE SELECCIÓN, EXTRACCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	24
RESULTADOS .....	26
SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	26
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	27
CARACTERÍSTICAS RELEVANTES PARA LA APLICACIÓN DE LA FUERZA ORTODÓNTICA. ....	28
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	29
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO.....	30
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
DISCUSIÓN.....	32
POLÍMEROS .....	33
EFECTOS BIOLÓGICOS .....	35

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN.....	37
RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS .....	38
CONCLUSIONES .....	38
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura para contrastar la evidencia existente respecto al uso de hidrogeles durante y después del tratamiento ortodóncico experimental en animales. Se realizó una búsqueda exhaustiva a través de las bases de datos electrónicas Medline, Web of Science y Scopus de agosto de 2021 hasta octubre de 2021 para estudios *in vivo* en animales. Se revisaron un total de 282 estudios. Se incluyeron ocho estudios para la revisión final; cuatro se realizaron en ratas, dos en conejos, uno en ratones y otro estudio en cobayas. La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó según las directrices *ARRIVE* y el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta del *Center for Systematic Review of Laboratory Animal Experimentation*, en cuatro de los ocho artículos evaluados se obtuvo una calificación de alto riesgo de sesgo en el 40% de los criterios evaluados. En los estudios revisados, el hidrogel actuó como transportador, y se evaluó la inhibición (retención post-tratamiento) o la aceleración del movimiento dental ortodóncico según el principio activo utilizado en cada uno de los artículos. Los usos de los hidrogeles para el transporte de sustancias activas que regulan el ritmo de OTM se mantienen discutibles. Se sugieren futuros estudios para evaluar la viabilidad del hidrogel como método de transporte en humanos.

**Palabras clave:** hidrogeles, movimiento dental ortodóncico, aceleración, recaída.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente existen diversos tratamientos para acelerar el movimiento de los dientes en ortodoncia, como las corticotomías (1) la inyección de fármacos (2), el uso de láseres (3), las vibraciones mecánicas (4), etc., sin embargo, en algunos casos estos tratamientos tienen efectos secundarios o son considerados invasivos y poco aceptados por los pacientes. El movimiento dental ortodóncico (OTM) es un proceso en el que la aplicación de una fuerza induce la reabsorción ósea en el lado de presión y la aposición ósea en el lado de tensión (5).

El uso de hidrogeles como vehículo de liberación prolongada puede ser una alternativa en la búsqueda de la solución de las principales preocupaciones del tratamiento ortodóncico, como son la aceleración del movimiento dental y la recaída postratamiento (6–8).

Su principal propiedad reside en su capacidad de absorción, que se manifiesta visualmente como un "hinchamiento" del material y que se produce cuando están en contacto con un disolvente termodinámico compatible, debido a la presencia de grupos similares al agua en su estructura molecular. Su suavidad y elasticidad en el estado hidratado están asociadas a la hidrofiliidad de los monómeros y a la densidad de reticulación (9).

Los hidrogeles pueden diseñarse para proporcionar la liberación de fármacos según las necesidades terapéuticas, lo que los convierte en vehículos ideales de liberación prolongada (10).

Así, estos pueden servir como andamios que actúan como soportes para el crecimiento celular, como materiales para la encapsulación de células, fármacos, proteínas o genes, como adhesivos entre tejidos y superficies de materiales, como sistemas que permiten una respuesta reversible a un estímulo externo o como membranas porosas (11).

El hidrogel se utiliza habitualmente en la ingeniería de tejidos y la administración de fármacos. Este polímero ofrece una amplia gama de propiedades fisicoquímicas y permite la encapsulación de una variedad de moléculas bioactivas que son características deseables para la aplicación de OTM que permite perfiles deseables de liberación de fármacos en un área local.

Una revisión sistemática centrada en el uso de hidrogeles en el movimiento dental ortodóncico será de gran beneficio para los especialistas al proporcionar información actualizada sobre el hidrogel como vehículo para su uso futuro en la aceleración del movimiento dental o como anclaje posterior al tratamiento.

## **CAPÍTULO I. MARCO CONTEXTUAL.**

Un tratamiento de ortodoncia convencional dura aproximadamente 2 años. Mientras más dure un tratamiento ortodóncico, mayor será la posibilidad de que este cause reabsorción radicular, desmineralización, problemas gingivales y caries.

Una manera de reducir la duración del tratamiento ortodóncico es acelerar el movimiento dental. Esto ha dado lugar a nuevos protocolos de tratamiento y diseño de brackets. Una vez finalizada la fase activa del tratamiento de ortodoncia, es el momento de la fase de retención dental, esta fase sirve para evitar que los dientes vuelvan a la posición inicial que tanto ha costado cambiar, la estabilidad post ortodoncia a largo plazo plantea un serio desafío para los ortodoncistas. Sin embargo, para obtener una aceleración o inhibición del movimiento dental verdadera, es necesario inducir una respuesta fisiológica en el periodonto.

Los hidrogeles son particularmente atractivos para ser usados como sistemas de liberación de fármacos, y se han utilizado en diversas ramas de la medicina, entre ellas la cardiología, la oncología, la inmunología, la curación de heridas y el tratamiento del dolor. El alto contenido de agua proporciona una similitud física con los tejidos, y puede dar a los hidrogeles una excelente biocompatibilidad y la capacidad para encapsular fácilmente las drogas hidrófilas.

Para conseguir una liberación controlada de un fármaco y para mejorar bajas solubilidades, degradaciones, así como reducir la toxicidad o controlar la penetración de los fármacos a través de las barreras biológicas, se ha propuesto el uso de transportadores de fármacos, la mayoría de los cuales están basados en materiales poliméricos. Estos transportadores de fármacos pueden ser diseñados para proporcionar la liberación del medicamento en función de las necesidades terapéuticas.

Se han logrado grandes avances en cuanto a las aplicaciones y formulaciones de los hidrogeles, sustancias activas administradas por medio de un

vehículo de liberación prolongada como son los hidrogeles pudiera representar un tratamiento eficaz no invasivo y ambulatorio para la aceleración o inhibición del movimiento dental.

## PROPÓSITO

El objetivo de este análisis fue contrastar la evidencia existente respecto al uso de hidrogeles durante y después del tratamiento ortodóncico experimental en animales. Así como describir las características relevantes para la aplicación de la fuerza ortodóncica y analizar las características de la administración y caracterización del hidrogel, mediante la evaluación del riesgo de sesgo (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation) y la calidad de los estudios incluidos (criterios ARRIVE).

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.**

### **MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNCICO**

En ortodoncia, se recurre a fuerzas ligeras para mover los dientes, cuando se activa un arco se aplican fuerzas a los dientes y la tensión mecánica se carga al hueso alveolar (12–14). El movimiento dental ortodóncico es una explotación biomecánica de los mecanismos fisiológicos para desarrollar y mantener una función oclusal óptima (15).

### **PRESIÓN-TENSIÓN**

A través de la experimentación en animales se ha observado que al aplicarle fuerza a un diente en una dirección determinada se forman áreas de tensión y compresión en los tejidos periodontales (16). Este modelo simplifica el movimiento dental ortodóncico a un proceso bidimensional, limitándolo a las caras mesiales y distales del diente en movimiento, pero estudios recientes han encontrado áreas de reabsorción lingual y bucal del diente en movimiento (17).

### **TEORÍA BIFÁSICA DEL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNCICO**

En la Teoría Bifásica del Movimiento Dental ortodóncico, los osteoclastos tienen un papel importante en la activación de los osteoblastos. La respuesta biológica durante el movimiento dental ortodóncico comprende dos fases, separadas por el tiempo, que no son específicas de un sitio. Es decir, tanto las fuerzas de presión como las de tensión causan daños en el ligamento periodontal, da lugar a una fase catabólica en la cual se estimula un perímetro de osteoclastogénesis. El diente se moverá en la dirección de la fuerza ortodóncica al espacio creado por la actividad osteoclástica. A esta fase le sigue una fase anabólica, en la que el hueso destruido es remplazado por la aposición ósea de los osteoblastos para crear un perímetro de osteogénesis. El perímetro de la osteoclastogénesis es necesario para la creación del perímetro osteogénico (12).

## OSTEOBLASTOS

Los osteoblastos son células mesenquimales altamente especializadas, responsables de la formación y mantenimiento de la arquitectura ósea. Producen proteínas de la matriz extracelular y son reguladores de la mineralización de la matriz durante la formación y remodelación del hueso (18–20).

## OSTEOCLASTOS

Los osteoclastos son células multinucleadas, diferenciadas del linaje fagocítico mononuclear especializadas en el proceso de degradación del hueso. Los osteoclastos secretan enzimas ácidas e hidrolíticas que disuelven los componentes mineralizados y orgánicos de la matriz ósea (19–21).

## HIDROGEL

En 1960, *Wichterle y Lim*, utilizaron el término “Hidrogel” por primera vez para describir a una red tridimensional de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), estos tienen la capacidad de hincharse en agua y retienen una gran cantidad de esta para mantener su estructura debido al entrecruzamiento químico y físico, así como la tacticidad y cristalinidad de las cadenas de polímeros individuales (22–24).

Se buscaba que este material tuviera la capacidad de absorber de una forma reversible una gran porción de agua y así tener la oportunidad de utilizarse en una amplia gama de estudios científicos y tecnológicos prácticos como el uso en contacto directo con tejidos vivos (22,23).

Los hidrogeles tienen características particulares que se deben a varios factores, entre ellos; grupos funcionales hidrófilos en su estructura molecular, fuerzas cohesivas que producen el entrecruzamiento del polímero y fuerzas intermoleculares, como lo son, las electrostáticas, hidrófobas o enlaces de hidrógeno (24–28).

Los hidrogeles son de una consistencia blanda, elástica y de baja tensión superficial en contacto con agua y fluidos biológicos con la ventaja de no disolverse, abiertos a una gama amplia de usos, que van desde productos agrónomos hasta sus múltiples usos en el campo biomédico, pero no se limitan a: encapsulación tisular, reparación de cartílagos, rellenos después de cirugía, y de importancia para esta investigación, como sistemas de liberación de fármacos (29). Los hidrogeles con la capacidad de liberación traen opciones novedosas para ser aplicados en la administración de fármacos en los últimos años (10,25,28–33).

## HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN

Los hidrogeles son particularmente atractivos para ser usados como sistemas de liberación de fármacos, y se han utilizado en muchas ramas de la medicina, entre ellas la cardiología, la oncología, la inmunología, la curación de heridas y el tratamiento del dolor (34–37). Como anteriormente se mencionó, los hidrogeles están compuestos por una gran cantidad de agua y una red de polímeros entrecruzados. El alto contenido de agua proporciona una similitud física con los tejidos, y puede dar a los hidrogeles una excelente biocompatibilidad y la capacidad para encapsular fácilmente las drogas hidrófilas (36,37).

La capacidad para liberar drogas está dictada por el tamaño, arquitectura y función del hidrogel. El tamaño de los hidrogeles macroscópicos es típicamente del orden de milímetros a centímetros, normalmente se implantan quirúrgicamente en el cuerpo o se colocan solo en contacto para el suministro de drogas transepiteliales. Las barreras epiteliales que han sido explotadas para la entrega de drogas incluyen la piel, el epitelio intestinal y la mucosa. Aunque son impenetrables a los hidrogeles macroscópicos, pueden ser permeables a las drogas liberadas por los hidrogeles (37).

Los hidrogeles han sido usados para la liberación de fármacos en la mucosa oral, *Samano-Valencia et al.*(38) prepararon un hidrogel de quitosano cargado con

nanopartículas de plata para la liberación prolongada de iones de plata en la mucosa oral, y encontraron que el hidrogel tenía buena actividad bacteriana sostenida.

## MÉTODOS DE ACELERACIÓN

El constante interés en desarrollar mecanismos que disminuyan el tiempo de tratamiento ortodóncico y efectos adversos, ha llevado a investigar sobre medicamentos para mejorar los efectos del movimiento dental en la ortodoncia. Durante el movimiento dentario, la actividad osteoclástica es caracterizada por cambios en los biomarcadores de los tejidos de soporte dentarios de los receptores activadores de factores nucleares durante el movimiento dentario (39). Hoy en día, han sido reportados varios métodos para acelerar el movimiento dental ortodóncico, esto incluye la terapia con láser de bajo nivel, osteogénesis y corticotomías, vibraciones mecánicas, así como terapias de enfoque biológico. Se han realizado experimentos en animales donde utilizaron diferentes sustancias activas como prostaglandinas, citocinas, paratohormona (PTH), ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), esclerosina, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), entre otros (7).

## RETENCIÓN

Después del tratamiento de ortodoncia, existe una gran problemática, es decir, el resultado a largo plazo de los casos tratados. Incluso cuando el diagnóstico y la planificación del tratamiento precisos van seguidos de una cuidadosa estabilización del resultado final, la tendencia a la recaída persiste en una proporción significativa de casos (40).

La recaída en ortodoncia se define como la tendencia de los dientes a volver a su posición ortodóncica anterior, generalmente al nivel de los dientes frontales inferiores. Se cree que se debe a la desarmonía oclusal, la falta de cooperación del paciente en el uso de los aparatos de retención o la corta duración del uso, lo que

no permite la regulación adecuada de las fibras periodontales y, por lo tanto, genera una recaída en la oclusión del paciente (41).

Los estudios de cambios posteriores al tratamiento han demostrado que ciertos movimientos de los dientes tratados son regulares a lo largo del tiempo. La recomendación de usar un retenedor se basa en la posibilidad de que los factores de desalineación persistan y afecten la alineación y la mordida de los dientes una vez finalizado el tratamiento (42).

### **CAPÍTULO III. MARCO REFERENCIAL.**

Investigaciones del uso de hidrogeles en modelos animales como adyuvantes en tratamientos de ortodoncia han demostrado una excelente absorción y biocompatibilidad con los tejidos, sin embargo, es importante destacar que los estudios han utilizado el hidrogel sólo como vehículo para la administración del fármaco. La aceleración o inhibición del movimiento dental ortodóntico se evaluó según la sustancia activa utilizada en cada uno de los estudios.

Los estudios de *Lu, Chang y Soma* (43–45) en ratas, muestran un aumento significativo del movimiento dental ortodóntico (OTM) con formulaciones de hidrogeles inyectables cargados con la proteína esclerosante, el ligando del activador del factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL) y la hormona paratiroidea (PTH-MC), lo que revela el ensanchamiento del espacio periodontal en el lado de la compresión y también promueve la Osteoclastogénesis.

En el estudio realizado por *Lu et al. en el 2019* (43), se tenía como objetivo investigar los efectos *in vivo* de la inyección local de la proteína esclerostina en el movimiento dental, para esto se utilizaron tres concentraciones diferentes de esclerostina (*R&D systems, MN, USA*); 0,8  $\mu$ g/kg, 4  $\mu$ g/kg o 20  $\mu$ g/kg. La esclerostina se transportaba mediante un hidrogel de polietilenglicol-policaprolactona-polietilenglicol (PECE) y se administró a través de una inyección local en el lado de la compresión en el hueso alveolar de ambos lados del maxilar, se demostró que la proteína esclerostina acelera el OTM en ratas al promover la osteoclastogénesis.

En el estudio de *Chang et al. en el 2019* (44), estudiaron formulaciones inyectables para la liberación sostenida de RANKL con la finalidad de acelerar el OTM, fabricaron microesferas huecas y porosas con PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico) mediante la técnica estándar de doble emulsión, estas adsorbieron RANKL soluble en rata en las microesferas esterilizadas en una proporción de 1  $\mu$ g de RANKL x 1 mg de microesferas, se utilizó una concentración de 100  $\mu$ g/ml de

RANKL en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente durante 30 minutos, que liofilizaron durante la noche para producir microesferas de RANKL-PLGA. A continuación, incrustaron las microesferas de RANKL-PLGA en un gel acuoso de hidroxietilcelulosa (HEC) al 10% en una proporción de 1:3 (RANKL-PLGA: HEC, p/v) en PBS a temperatura ambiente para producir la formulación de hidrogel cargada con RANKL, el estudio *in vivo* fue realizado con ratas Wistar de 15 semanas de edad durante 14 días. Las formulaciones inyectables de RANKL descritas fueron eficaces para acelerar el OTM.

*Soma et al.* en el 2000 (45), estudiaron la aplicación local y crónica de PTH para la aceleración del OTM en ratas, ocuparon un hidrogel de metilcelulosa al 2,0% (p/v) con PTH, añadieron 4 g de metilcelulosa en polvo (*Wako Purc Chemical Industry, Osaka, Japón*) a 100 mL de solución salina a una temperatura de 90 a 100°C con agitación constante. A continuación se añadió PTH sintética (*Peptide InstitLtC Inc., Mino, Japón*) disuelta en solución salina al 0,9% a 2 p.g/p.L , el gel de Metilcelulosa (MC) que contenía PTH liberó continuamente PTH biológicamente activa en el medio receptor durante más de 72 horas *in vitro*. El examen histológico reveló una reabsorción ósea osteoclástica y un espacio periodontal más amplio en el lado de compresión en las ratas inyectadas con PTH-MC.

Por otra parte, también se ha investigado el uso de los hidrogeles para impedir la recaída posterior al tratamiento de ortodoncia, *Utari et al.* en el 2020 (46), investigaron el efecto del risedronato en un hidrogel de gelatina para prevenir el movimiento de recaída mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos, utilizaron la administración tópica de hidrogel de risedronato de bifosfonato en cobayas, estos hidrogeles fueron cargados con 400 mg de Bis-CR250 y 400 mg de Bis-CR500. La gelatina (*G-2554P, 100286; Nitta Gelatin Inc., Osaka, Japón*) se disolvió en agua destilada (3% p/v) y se homogeneizó durante 3 h a 37 °C. Se añadió risedronato de sodio (*Cat No. 51428; Selleck Chemical, Australia*) y se agitó durante 2 h. La mezcla se reticuló con risedronato de sodio (*Cat No. 51428; Selleck Chemical, Australia*) y se agitó durante 2 h. La mezcla se reticuló con glutaraldehído

al 25% (*Merck, Darmstadt, Alemania*) y se enjuagó con glicina (*Merck*) tres veces. Éstas contenían 1,00 mg y 1,92 mg de risedronato puro y se prepararon en 5 mL de solución amortiguadora de fosfato. Bis-CR500 inhibió más eficazmente el movimiento de recaída que BisCR250 en el día 21, lo que indica una dependencia de la dosis en la inhibición. Ambos tratamientos mostraron un menor número de osteoclastos que el control, se demostró ser eficaz para disminuir la actividad osteoclástica y, por tanto, el movimiento de recaída dental.

Del mismo modo, en los dos estudios realizados en conejos por *Alhasyimil et al.* en el 2018 y 2020 (47)(48), se evaluó el efecto de la hidroxiapatita carbonizada incorporada con fibrina rica en plaquetas sobre la recaída la remodelación ósea, uno de los hidrogeles de hidroxiapatita carbonizada y fibrina rica en plaquetas (CHA-aPRF), fué fabricado con gelatina de tipo  $\beta$  de hueso bovino (*Nitta Co., Japón*) en solución de citrato de sodio. Además, se recogieron 10 ml de sangre por venopunción de la vena marginal de la oreja del conejo y el coágulo de fibrina se prensó en una caja de procesamiento de fibrina rica en plaquetas avanzada (aPRF). Se cargaron 200  $\mu$ L de un liberador de PRF (*Osung Ltd., EE.UU.*) en 10 mg de hidrogel CHA para administrarlo como inyección a los conejos (47). El otro hidrogel se preparó con una mezcla de gelatina tipo- $\beta$ , citrato de sodio y agua destilada, al que se le añadió hidróxido de calcio y se agitó durante 1 h. Se disolvió ácido fosfórico en 50 mL de agua destilada y luego se dejó caer suavemente en la mezcla de gelatina. A continuación, se pulverizó la muestra y se filtró a través de un tamiz de malla de 32  $\mu$ m. En ambos estudios comprobaron que el hidrogel era útil como retenedor biológico para dificultar la recaída tras el tratamiento dental ortodóntico.

En el estudio de *Asefi et al.* realizado en el 2021 (48), se evaluó el efecto de una inyección de gel de curcumina en la tasa de OTM en ratas, se evaluaron dos formulaciones de hidrogeles; la primera con quitosano al 4% (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH*) la cual se preparó con ácido acético en una solución de agua bidestilada (1% v/v) cuyo pH se ajustó a 6,8 con NaOH 1N. El polvo de quitosano se añadió gradualmente a la solución hasta su gelificación. El segundo hidrogel se sintetizó

con gelatina termosensible al 10% (*Sigma-Aldrich (FLUKA)*) para que sufriera gelificación a temperatura fisiológica y se añadió solución de quitosano al 1% p/v para aumentar las propiedades mecánicas, ambos cargados con el 50% de su peso en curcumina (Instituto de Medicamentos de la SBU). Se observó la disminución significativa de la resorción ósea y/o radicular. También redujo la angiogénesis y el número de osteoclastos en el campo OTM, demostraron ser un método útil para el control del anclaje.

Por último, *Katsumata et al.* en el 2018(49) , demostraron que la inyección local de epigallocatequina modificada con galato atenuaba la reabsorción ósea y el movimiento ortodóncico de los dientes en ratones. Para ello sintetizaron un hidrogel de galato de epigallocatequina (EGCG-GL), el cual se realizó con 100 mg de gelatina de piel porcina de tipo A (*Sigma-Aldrich Co. LLC., St. Louis, MO, EE.UU.*) disuelta en 5 mL de agua caliente a 50 °C. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadieron 27,5 µL de N-metilmorfolina (NMM) (*Nacalai Tesque Inc, Kyoto, Ja-pan*), y 0,07 o 0,7 mg de EGCG (*BioVerde Inc., Kyoto, Japón*) y 69,2 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-morfolinio (DMT-MM) (*Tokyo Chemical Industry Co., Tokio, Japón*) y la solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El estudio fue realizado en ratones y demostró que inhibe la osteoclastogénesis, lo que supone un método beneficioso para la enfermedad ósea destructiva, así como para el control del anclaje del hueso alveolar en el tratamiento de ortodoncia.

## **CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA Y ANÁLISIS.**

### **MATERIALES Y MÉTODOS.**

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos con el fin de identificar estudios que informaran sobre el uso de hidrogeles como vehículos para acelerar el movimiento dental ortodóntico o inhibir la recaída después del tratamiento ortodóntico. Debido a la falta de estudios en humanos, sólo se incluyeron estudios en animales. Los detalles de la búsqueda se especifican a continuación.

#### Pregunta focalizada.

Esta revisión de la literatura se realizó a través de elementos de información preferidos para las revisiones sistemáticas y los meta-análisis (PRISMA) (50). De acuerdo con la estrategia P.I.C.O., la pregunta focalizada fue "¿Son los hidrogeles un vehículo eficaz para la administración de fármacos con el fin de acelerar el movimiento dental o inhibir la recaída después del tratamiento de ortodoncia?"

(P) Población: Modelos animales a los que se aplicaron fuerzas de ortodoncia.

(I) Intervenciones: El uso de hidrogeles para inhibir la recaída o acelerar el OTM.

(C) Control: Comparación con la no utilización de hidrogeles.

(O) Resultado: Aceleración del movimiento dental o inhibición de la recaída.

#### Protocolo de búsqueda.

La búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos: Medline, Web of Science y Scopus. Sólo se incluyeron artículos publicados en lengua inglesa con fecha límite octubre 2021.

Las principales palabras clave fueron una combinación de: "*hydrogel*", "*orthodontic*", "*OTM*", "*Orthodontic tooth movement*", "*relapse*", "*slow release*", "*controlled release*" y "*Osteoclastogenesis*", además del uso adecuado de

operadores booleanos en el formato de cada base de datos. Se realizó un cribado inicial a partir del título y el resumen para elegir los estudios más relevantes según los criterios de inclusión; posteriormente, se revisó el texto completo de los artículos seleccionados.

### Criterios de inclusión y exclusión.

#### *Criterios de inclusión.*

- Artículos con el objetivo principal de evaluar el uso de hidrogeles como vehículos para inhibir la recaída o acelerar el OTM
- Se consideraron las publicaciones en las que estuviera disponible el resumen, afiliación de los autores y el lugar de publicación.
- Sólo se incluyeron estudios experimentales en animales.

#### *Criterios de exclusión.*

- Se excluyeron todos los artículos con diseños retrospectivos, estudios de cohortes, informes de casos, estudios descriptivos, revisiones o estudios *in vitro*.
- Todos aquellos artículos que, al mencionar recaída, lo hicieran en el contexto de cáncer, proceso infeccioso o cirugías de mama.
- Todos aquellos artículos que, al mencionar recaída, lo hicieran en el contexto de las propiedades mecánicas del material dental.
- Todos los artículos que no tenían un grupo control.

### Métodos de selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo.

Debido a que el término "recaída" se utiliza habitualmente en el contexto de la recidiva del cáncer y/o de los procesos infecciosos, fue necesario utilizar operadores booleanos (NOT (cáncer o infección)) para filtrar todos los resultados que abordaban el tema desde esa perspectiva. Los autores analizaron los títulos y resúmenes de 282 estudios identificados. Tras esta primera revisión, se

seleccionaron los estudios que se consideró que cumplían los criterios de inclusión para su posterior análisis. Finalmente, se incluyeron 8 artículos. Figura 1.

Se realizó una evaluación de la calidad según las directrices ARRIVE (51). El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de SYRCLE para estudios animales (52). Un revisor evaluó los elementos básicos para identificar posibles sesgos, lo que fue duplicado por un segundo revisor. En caso de no coincidir, se consultó a un tercer revisor.

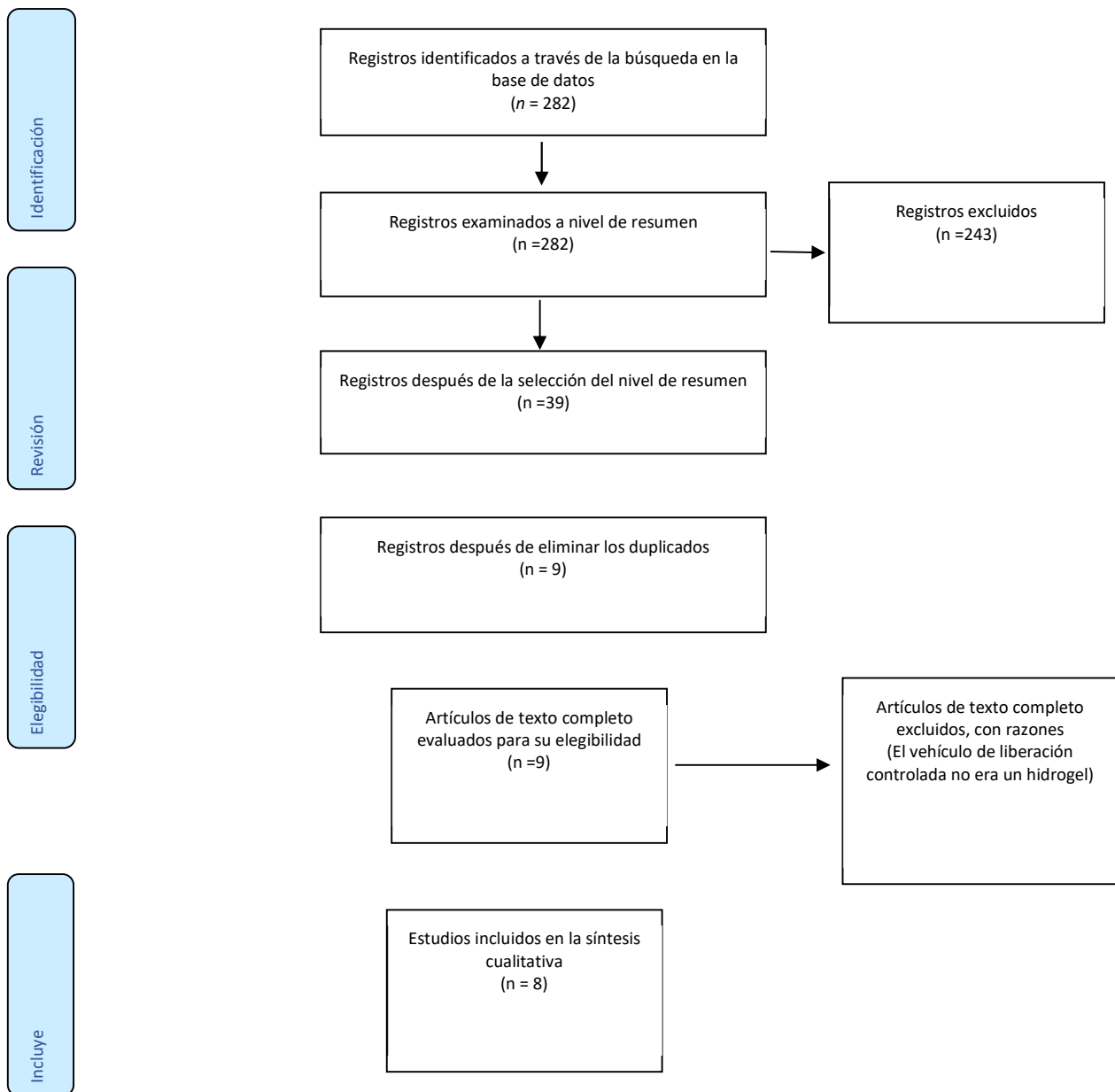


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de procesamiento y eliminación de registros

## RESULTADOS

### Selección de estudios

Se incluyeron ocho artículos en modelos animales experimentales, cuatro estudios se realizaron en ratas (43–45,48), dos utilizaron conejos (47,53), un estudio se realizó en ratones (49) y otro en cobayas (46), Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.						
Autor (año, país)	Diseño del estudio	Sujetos de estudio	Edad media	Grupos de estudio (número de animales)	Duración del estudio	Métodos primarios de evaluación
<b>Asefi 2020 (Irán)</b>	Experimental (Boca dividida)	40 ratas Wistar macho	3 meses	Grupo A: Control negativo. Grupo B: Control positivo, recibieron 0,03 mL de solución salina y aparato. Grupo C: Gelatina + Curcumina, recibió 0,03 mL de hidrogel + aparato. Grupo D: Quitosan + Curcumina, recibió 0,03 mL de hidrogel + aparato.	21 días	Medidor de hojas de 0,05 mm de precisión.
<b>Lu 2019 (China)</b>	Experimental (Boca dividida)	48 ratas Wistar macho	6 semanas	Grupo A: Inyección de Esclerostina al 0,8 ug/kg. Grupo B: Inyección de Esclerostina al 4 ug/kg. Grupo C: Inyección de Esclerostina al 20 ug/kg.	14 días	Análisis de tomografía micro computarizada.
<b>Chang 2019 (E.U.A.)</b>	Experimental	24 ratas Wistar macho	15 semanas	Grupo A: Resorte ortodóncico sin fórmula de micropartículas. Grupo B: Resorte ortodóncico con micropartículas de placebo. Grupo C: Resorte ortodóncico con micropartículas con RANKL	14 días	Análisis de tomografía micro computarizada.
<b>Soma 2000 (Japan)</b>	Experimental	56 ratas Wistar macho	20 semanas	Grupo A: Control, tratado únicamente con fuerza ortodóncica. Grupo B: Fuerza ortodóncica e inyección local de vehículo disuelto en gel MC. Grupo C: Fuerza ortodóncica e inyección local de 0.1 ug PTH disuelto en gel MC. Grupo D: Fuerza ortodóncica e inyección local de 1 ug PTH disuelto en gel MC. Grupo E: Fuerza ortodóncica e inyección local de 1 ug PTH disuelto en 0.9% de solución salina. Grupo F: Fuerza ortodóncica e inyección sistémica de 1 ug PTH disuelto en gel MC. Grupo G: Inyección local de 1 ug PTH disuelto en gel MC.	12 días	Herramienta de medición interproximal.
<b>Alhasyimi 2018 (Indonesia)</b>	Experimental	45 conejos machos	10- 12 semanas	Grupo A: Control Grupo B: CHA Grupo C: CHA- aPRF	21 días	Calibre digital. Tinción TRAP
<b>Utari 2020 (Indonesia)</b>	Experimental	75 conejillos de indias machos		Grupo A: Control Grupo B: Bis-CR250 (250 mmol/L) Grupo C: Bis-CR500 (500 mmol/L)	21 días	Histología y herramienta de medición interproximal.
<b>Alhasyimi 2020 (Indonesia)</b>	Experimental	45 conejos machos	10-12 semanas	Grupo A: Control Grupo B: CHA Grupo C: CHA- aPRF	42 días	Histología
<b>Katsumata 2018 (Japan)</b>	Experimental	13 ratones BALB/C macho	7 semanas	Grupo A: Control. Grupo B: Inyectados con una solución de 0,07 mg de EGCG/10 mL. Grupo C: Inyectados con una solución de 0,7 mg de EGCG/10 mL	21 días	Análisis de tomografía micro computarizada. Tinción TRAP

### Características generales de los estudios.

Todos los estudios utilizaron un hidrogel de diferente composición polimérica; a base de gelatina (46–49,53), hidrogel de quitosano (48), polietilenglicol-policaprolactona-polietilenglicol (43), hidroxietilcelulosa (44), metilcelulosa (45) para el suministro de sustancias activas (hidroxiapatita carbonatada (47,53) curcumina (48), esclerostina (43), una formulación de RANKL (44), Risedronato (46), epigallocatequina (49) y hormona paratiroidea (45) ) para acelerar el movimiento de los dientes con ortodoncia o inhibir la recaída tras el tratamiento. El movimiento de los dientes se midió con un vernier digital o en el programa informático de tomografía, conforme a cada artículo.

El número de animales utilizados en los experimentos de los estudios osciló entre 20 y 75. De los cuatro estudios realizados en ratas (43–45,48), éstas pesaban entre 180 y 600 g y tenían entre 6 y 20 semanas de edad. Tres de estos cuatro estudios pretendían acelerar el movimiento dental ortodóncico (43–45) y uno buscaba inhibirlo (48). En los estudios con conejos (47,53), los animales tenían entre 2,5 y 3 kg de peso y entre 10 y 12 semanas de edad, los cuales fueron utilizados como modelos para evaluar la recidiva del movimiento dental ortodóncico. En el estudio con ratones de 7 meses de edad, también se buscó prevenir la recidiva a través de inhibir la actividad de los osteoclastos (49), al igual que en el estudio realizado en cobayas donde se utilizaron modelos de entre 500 y 600 g de peso (46).

En todos los estudios, el hidrogel se administró en zonas adyacentes al diente; en la mucosa vestibular junto a la raíz mesial del primer molar (48), hueso alveolar en el lado mesial (lado de compresión) del primer molar maxilar (43), áreas palatinas del primer molar maxilar (44), subperiostio en la región mesio palatina (45), área subperióstica mesial (46,49) y surco gingival mesial de los incisivos (47,53). Cuatro estudios (43–45,49), aplicaron los hidrogeles durante el movimiento ortodóncico, un estudio (48), lo aplicó inmediatamente después de la adhesión del

aparato de ortodoncia y los últimos tres estudios utilizaron el hidrogel durante la fase de retención (46,47,53) Tabla 2.

**Tabla 2. Características en relación con la administración de hidrogeles.**

Autor	Tipo de terapia	Hidrogel	Principio activo	Dosificación	Método de administración	Frecuencia de administración	Duración de la administración	Resultado de OTM
<b>Asefi 2020 (Irán)</b>	Retención	Quitosano y gelatina	Curcumina	0,03 ml de curcumina	Inyección local	Aplicación única	1 día	Disminución significativa de la reabsorción ósea y/o radicular
<b>Lu 2019 (China)</b>	Aceleración	Polietilenglicol-policaprolactona-poli-etilenglicol (PECE)	Esclerostina	0.1 ml	Inyección local	Aplicación única	14 días	Mejora el movimiento dental y la Osteoclastogénesis.
<b>Chang 2019 (E.U.A.)</b>	Aceleración	Hidroxietilcelulosa	Formulación de RANKL	1 ug RANKL: 1 mg microesfera en 3 ul 10% HEC gel	Inyección local	Aplicación única	No reportado	Acelera OTM.
<b>Soma 2000 (Japan)</b>	Aceleración	Metilcelulosa	Hormona Paratiroidea (CHA-aPRF)	0.01 y 1.0 µg/µL	Inyección local	Un día sí y otro no	12 días	Acelera OTM
<b>Alhasyimi 2018 (Indonesia)</b>	Retención	Gelatina	(CHA-aPRF)	0.2 ml	Inyección local	Cada 7 días	No reportado	Reduce la recaída ortodóncica.
<b>Utari 2020 (Indonesia)</b>	Retención	Gelatina	Bifosfonato Risedronato	1,00 y 1,92 mg en 5 ml PBS	Inyección local	Cada 3 días	14 días	Disminuye efectivamente la recaída
<b>Alhasyimi 2020 (Indonesia)</b>	Retención	Gelatina	(CHA-aPRF)	0.2 ml de CHA	Inyección intrasulcular	3 veces	Día 0, 7 y 14	Ayuda a la osteoblastogénesis
<b>Katsumata 2018 (Japan)</b>	Retención	Gelatina	Epigallocatequina	5 ul	Inyección local	Aplicación única	No reportado	Inhibe la osteoclastogenesis

**PECE : Polietilenglicol-policaprolactona-poli-etilenglicol, RANKL: Receptor Activador del Factor Nuclear κ B Ligando , HEC: Hidroxietilcelulosa, OTM: Movimiento dental ortodóncico, PBS: Solución salina tamponada con fosfato, CHA: hidroxiapatita carbonatada aPRF Fibrina rica en plaquetas**

### Características relevantes para la aplicación de la fuerza ortodóncica.

Ocho estudios utilizaron resortes de níquel-titanio (*NiTi*). En seis de ellos (43–46,48,49) se utilizó una ligadura metálica de 0,003 a 0,012 pulgadas para fijarlos al diente y provocar el movimiento ortodóncico. En los otros dos estudios (47,53), el resorte se insertó entre los brackets en un alambre redondo de acero inoxidable (*American Orthodontics®*, USA).

Cuatro estudios (43–45,48) diseñaron sus experimentos al posicionar los aparatos de ortodoncia entre los molares maxilares y los incisivos centrales superiores. Tres estudios (46,47,53) realizaron sus experimentos en los incisivos centrales inferiores, los aparatos de ortodoncia se instalaron entre ellos. Un estudio

(49) basó su experimento al colocar el resorte entre los dos molares maxilares derecho e izquierdo.

En el estudio de *Utari et al.*, tras el movimiento de los dientes y cuando el resorte abierto era inactivo, se sustituía el resorte por uno nuevo, se mantenía una distancia interincisal de  $\pm 3$  mm como periodo de estabilización y, a continuación, se iniciaba la aplicación tópica del hidrogel (46). De forma similar, en los estudios realizados en conejos se retuvieron ambos incisivos sustituyendo el alambre anterior por un alambre de  $0,016 \times 0,022$  pulgadas para la retención (47,53).

La aplicación de fuerzas ortodónticas osciló entre 5 y 50 g, medidos con un medidor de fuerza, y la duración del movimiento dental en los estudios duró entre 7 y 21 días.

En los ocho estudios, los animales fueron anestesiados durante la colocación del aparato de ortodoncia.

#### Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

La evaluación de la calidad se realizó según las directrices ARRIVE (51). Para la evaluación de la calidad de los estudios se puntuaron criterios individuales; se registraron porcentajes completos (100%) para la evaluación de a) Título, b) objetivos, c) Procedimientos, d) Animales de experimentación, e) Tamaño de la muestra, f) Asignación de los animales a los grupos experimentales, g) Resultados experimentales, h) Métodos estadísticos, i) Datos de partida, j) Datos de referencia, k) Números analizados, l) Resultados y estimación, m) Interpretación/Implicaciones científicas, n) Generalización/Traducción. Se registró un alto porcentaje (83%) para; "a) declaración de ética". El 66% de los estudios informaron sobre; "a) Alojamiento y agricultura y b) financiación", mientras que sólo el 50% informó completamente sobre; "a) Resumen, b) Antecedentes y c) Eventos adversos" Tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos. Criterios ARRIVE.

	Asefi 2020	Lu 2019	Chang 2019	Soma 2000	Alhasyimi 2018	Utari 2020	Alhasyimi 2020	Katsumata 2018	Total
1. Título	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
2. Resumen	1	0	1	0	0	1	1	0	50%
<b>INTRODUCCIÓN</b>									
3. Antecedentes	0	1	0	1	0	1	1	1	62.5%
4. Objetivos	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
<b>MÉTODOS</b>									
5. Declaración de Ética	1	0	1	1	1	1	1	1	87.5%
6. Procedimientos	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
7. Animales de experimentación	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
8. Vivienda y agricultura	1	1	1	0	1	0	0	0	50%
9. Tamaño de la muestra	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
10. Asignación de los animales a los grupos experimentales	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
11. Resultados experimentales	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
12. Métodos estadísticos	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
<b>RESULTADOS</b>									
13. Datos de referencia	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
14. Números analizados	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
15. Resultados y estimación	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
16. Eventos adversos	1	1	0	1	0	0	0	0	37.5%
<b>DISCUSIÓN</b>									
17. Interpretación/implicaciones científicas	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
18. Generalización/ Traducción	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
19. Financiación	1	1	1	1	0	0	0	0	50%

Porcentajes de la evaluación de la calidad de los estudios. El número 1 indica que el estudio cumple con el criterio de evaluación y el 0 indica la ausencia del criterio evaluado.

#### Evaluación del riesgo de sesgo.

El riesgo de sesgo de los 8 estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta del *Centro de Revisión Sistemática de la Experimentación con Animales de Laboratorio*, Figura 2. Cuatro estudios generaron y aplicaron adecuadamente la secuencia de asignación (44,47,49,53). Cinco estudios describieron las características de selección de los animales utilizados (43–47).

Ocho estudios no ocultaron adecuadamente la asignación (43–49,53). Siete estudios no informaron de cómo se alojaron los animales durante el experimento (43–47,49,53). Cinco estudios informaron de forma ambigua sobre las medidas utilizadas para cegar a los cuidadores de los animales y a los investigadores (43,45,47,48,53). Ocho estudios no informaron de la selección aleatoria de los animales para la evaluación de los resultados (43–49,53). Cuatro estudios mencionaron el cegamiento del evaluador de resultados (43,45,47,53). Ocho estudios abordaron la integridad de los datos de los resultados (43–49,53). Un estudio informó sobre la notificación selectiva de los resultados (44). Dos estudios mencionaron estar libres de otros problemas que podrían dar lugar a un alto riesgo de sesgo (43,44).

En cuatro (43,47,48,53) de los ocho artículos evaluados, se obtuvo una calificación de alto riesgo de sesgo en el 40% de los criterios evaluados. Un artículo (46) tuvo una calificación de alto riesgo de sesgo en el 80% de los criterios evaluados.

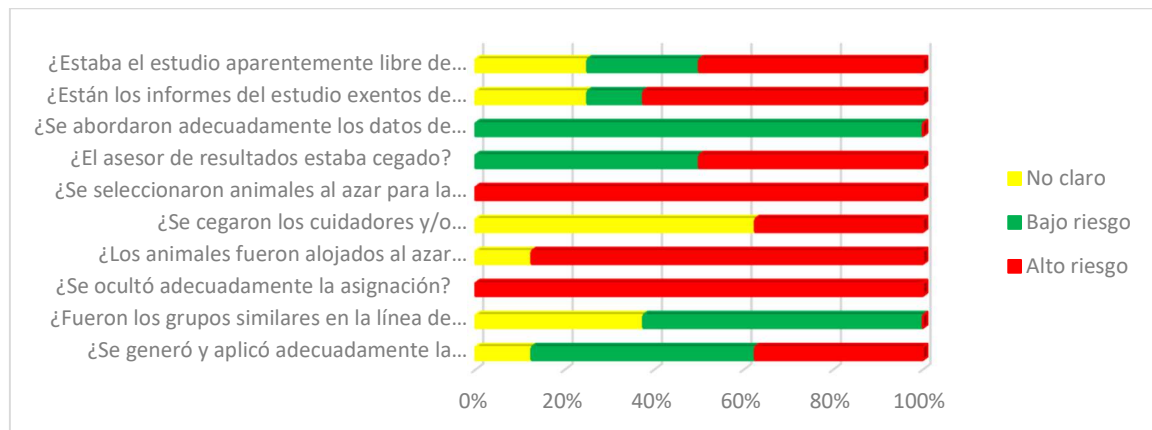


Figura 1. Resumen del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos (n = 8). El color verde indica un bajo riesgo de sesgo; el color amarillo indica un riesgo de sesgo poco claro y el color rojo indica un alto riesgo de sesgo.

## **CAPÍTULO V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.**

### **DISCUSIÓN**

Los hidrogeles son redes poliméricas hidrofílicas tridimensionales reticuladas (54), que han mostrado muy buenas propiedades para la carga de fármacos, son biocompatibles y presentan propiedades de hinchamiento en medios acuosos (29), lo que los convierte en una buena opción para ser utilizados como portadores inteligentes de sustancias activas (36,55).

De los ocho estudios incluidos en esta revisión, tres de los estudios buscaban acelerar el movimiento dental ortodóncico (43–45). Mientras que los otros cinco evaluaron la capacidad de inhibir el movimiento dental ortodóncico después de haber finalizado el tratamiento, es decir, durante la fase de retención (46–49,53). Observamos una gran diversidad en la composición de los ocho hidrogeles utilizados en los estudios incluidos, estos fueron: a base de gelatina (46–49,53), hidrogel de quitosano (48), polietilenglicol-policaprolactona-polietilenglicol (43), hidroxietilcelulosa (44) y metilcelulosa (45). Los principios activos liberados por los hidrogeles fueron igualmente diversos; a) hidroxiapatita carbonatada (47,53) b) curcumina (48), c) esclerostina (43), d) una formulación de RANKL (44), e) bifosfonato de Risedronato (46) , f) epigallocatequina (49) y g) hormona paratiroidea (45).

Los efectos biológicos de los fármacos utilizados en los artículos incluidos en esta revisión, son de los aspectos más importantes a considerar, si bien por si solos han demostrado previamente su influencia en el OTM, para los fines de esta revisión se contrasta su efectividad a partir de que tan favorable fue su liberación como consecuencia de las propiedades físico-químicas de los materiales de síntesis de los hidrogeles, es por ello que primero se discutirá la influencia del material en la liberación del fármaco.

## Polímeros

La gelatina es una proteína obtenida por la hidrólisis del colágeno de los huesos y la piel de los animales y se ha utilizado para aplicaciones farmacéuticas y médicas debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad en entornos fisiológicos (56). *Utari et al.*(46) elaboraron un hidrogel de gelatina que demostró ser eficaz para prolongar la liberación de risedronato sódico mediante reticulación ya que el hidrogel de gelatina controló la liberación y degradabilidad mediante la reticulación a través de regular el contenido de agua del sistema. El sistema mostró ser eficaz para prolongar la liberación de risedronato sódico cuando se aplicó tópicamente en una zona determinada, además, el hidrogel mantuvo la estructura de las proteínas durante el suministro y evitó su degradación o desnaturalización hasta que entraran en la zona prevista, propiedad deseable para su posible uso en la práctica clínica (47,53).

De acuerdo con *Simoni et al.* (57) una de las características deseables para que se pueda llevar a cabo una liberación prolongada, es el secado de los hidrogeles de gelatina, debido a que influye en la conformación de la red de gelatina y en las interacciones, para dar lugar a una microestructura más suave. Sin embargo, a pesar de ser una de las principales razones que afectan la liberación de fármacos en este tipo de hidrogeles, en ninguno de los artículos incluidos en esta revisión se menciona el proceso de secado.

Por otro lado, *Asefi et al.* (57) utilizaron dos hidrogeles biocompatibles (4% w/v quitosano Y 10% w/v gelatina), el quitosano es uno de los polímeros más ampliamente utilizados en la medicina, sin embargo, en el área ortodóncica, este es el único reporte que existe con respecto a su uso como vehículo, ellos mencionan que, debido a su sensibilidad al pH y a su propiedad mucoadhesiva, el quitosano se gelifica directamente al pH fisiológico, lo que podría favorecer su uso tópico en cavidad bucal, no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de quitosano y gelatina, de esta manera muestra la importancia del agente activo, sobre el método de transporte.

Otro de los materiales utilizados como vehículo, fue un derivado del PEG, este permite que el hidrogel sea foto-reticulado, lo que proporciona una mayor estabilidad mecánica. En particular, el PEG presenta una alta hidrofilia, una estructura bioinerte y ausencia de respuestas tóxicas o inmunogénicas (10). *Lu et al.* (43) utilizaron un hidrogel PEG-PCL-PEG termosensible para transportar esclerostina, este hidrogel tiene la capacidad de pasar de sol-gel-sol a medida que aumenta la temperatura. De acuerdo con *ChangYang et al.* (58) el comportamiento de transición sol-gel-sol de los copolímeros depende de una serie de factores, como el equilibrio hidrofílico/hidrofóbico en la estructura molecular y la composición de la solución del hidrogel. Ellos reportaron que los hidrogeles de menor concentración (20% vs 30% en peso), el fármaco se liberó más rápidamente y alcanzó una mayor tasa de liberación acumulada (98,2%) en comparación con el hidrogel de mayor concentración (94,6%). También se investigó el efecto de la cantidad de carga inicial del fármaco en el perfil de liberación, concluyendo que el efecto de la cantidad de carga inicial del fármaco en el perfil de liberación era limitado.

De los ocho estudios incluidos, dos utilizaron hidrogeles basados en derivados de la celulosa. *Chang et al.* (44) crearon un hidrogel de hidroxietilcelulosa con RANKL, su formulación de PLGA-RANKL-HEC liberó el 14% del total de RANKL en el día 1, y alcanzó el 82% en el día 28. El uso de microesferas porosas de PLGA minimizó la liberación inicial de RANKL para una tasa de liberación más estable. Encontraron que la incrustación de las microesferas en el gel HEC permitió una mejor retención de la administración de RANKL, a pesar de una liberación inicial de RANKL ligeramente mayor, indicando una difusión cuasi-fickiana de RANKL de su formulación de RANKL.

Por su parte, *Soma et al.* (45) crearon un hidrogel de metilcelulosa con PTH, que mostró una liberación inicial mayor que la de *Chang et al.* En las primeras 12 horas de incubación, alrededor del 40% de la PTH se liberó en el gel MC y el resto se liberó gradualmente hasta las 72 horas de incubación. Debido a sus propiedades físicas sintonizables, a su degradabilidad controlable y a su capacidad para proteger

los fármacos lábiles de la degradación, este tipo de hidrogeles podrían servir como una excelente plataforma en la que diversas interacciones fisicoquímicas en su matriz permitan controlar la liberación de los fármacos encapsulados (58–63).

## Efectos biológicos

### *Retención*

Una vez revisada la influencia del material de síntesis de los hidrogeles sobre la liberación del fármaco, es importante discutir sus efectos biológicos en el OTM (64). Cuatro de los cinco estudios que evaluaron el efecto del fármaco en disminuir el OTM, obtuvieron resultados positivos, en el estudio de *Utari et al.* (46) se observó que los osteoclastos eran abundantes en el hueso alveolar del grupo control, pero disminuyeron en los grupos de Bis-CR250 y Bis-CR500, lo que demuestra la inhibición de la actividad osteoclástica de los bifosfonatos, estos son fármacos con alta afinidad por el calcio y se dirigen a zonas de remodelación ósea, que inhiben el metabolismo osteoclástico y reducen el número de estas células (65,66). Como consecuencia, se promueve la retención fisiológica post-tratamiento. Sin embargo, uno de los principales factores a considerar, son los posibles efectos adversos derivados del uso prolongado de este tipo de fármacos.

Por otro lado, *Alhasyimi et al.*(47,53) demostraron que la inyección de CHA-aPRF puede aumentar la expresión del factor de crecimiento transformante beta 1(TGF- $\beta$ 1) y de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2) durante la fase de recidiva de la ortodoncia. Resulta importante recordar que se sabe que la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos están reguladas por el TGF- $\beta$ 1, que desempeña muchas funciones en la mejora de la proliferación de los osteoblastos, incluido el reclutamiento de precursores de osteoblastos o de osteoblastos productores de matriz mediante la atracción quimiotáctica y la prevención de la apoptosis de los osteoblastos. Por su parte, el aumento de la expresión de BMP-2 puede estimular la maduración de los osteoblastos e inducir la formación de hueso alveolar para

prevenir eficazmente la recaída, además, puede reducir la actividad de osteoclastogénesis a través de la vía RANKL-OPG para aumentar la masa ósea.

Además, en el estudio de *Katsumata et al.* (49) informaron de que el EGCG disminuye la relación RANKL/OPG en el lugar de aplicación, lo que inhibe indirectamente la diferenciación osteoclástica, estos autores sugieren que una sola inyección de EGCG-GL inhibe la osteoclastogénesis y, por tanto, disminuye el OTM.

Sin embargo, en el estudio de *Asefi et al.* (48) no se evidenció ningún efecto inhibitorio sobre el OTM a pesar de que previamente se ha demostrado que la curcumina puede suprimir la expresión de mediadores inflamatorios como la ciclooxigenasa-2, el factor de crecimiento endotelial vascular, las interleucinas (IL-1  $\beta$ , IL-6 e IL-8), el óxido nítrico (NO) y la prostaglandina E2 (67), lo cual favorecería la inhibición del OTM y un anclaje fisiológico o retención post tratamiento.

### *Aceleración*

La aceleración del OTM es uno de los principales objetivos en los últimos años, pues no solo determina la duración del tratamiento, sino que disminuye sus posibles efectos adversos y es una de las solicitudes más frecuentes de los pacientes. Fisiológicamente, la velocidad del movimiento dentario refleja la tasa de recambio y regeneración ósea (7).

Son diversos los principios activos que se han utilizado con la finalidad de acelerar el OTM pero solo tres estudios han utilizado como vehículo un hidrogel, en este sentido, uno de los fármacos evaluados fue la esclerostina, previamente se ha informado que puede inhibir la proliferación de osteoblastos, ya que la expresión del gen SOST (que codifica la síntesis de esclerostina) se limita al tejido esquelético, casi exclusivamente al linaje celular de osteocitos, lo que impide la proliferación de osteoblastos, lo cual, en teoría, podría favorecer el OTM (68)(63). lo anterior concuerda con los resultados obtenidos por *Lu et al.*, (43) la inyección local de esclerostina en el hueso alveolar del lado de la compresión aumentó el movimiento del diente y la osteoclastogénesis en ratas.

Por otro lado, *Soma et al.* (45) utilizaron un hidrogel cargado con PTH. La Hormona paratiroidea (PTH) moviliza el calcio del hueso mediante la activación de los osteoclastos, lo que provoca la resorción del hueso (69). La aplicación del hidrogel cargado con PTH promovió la aceleración del OTM hasta 1,6 veces en comparación con el control (45), mientras que *Chang et al.* por su parte, descubrieron que el grupo con la formulación RANKL tenía un movimiento dental significativamente mayor (129.17%) ( $P < 0,05$ ), comparado con el grupo sin formulación y un 71.8% más que la formulación con placebo (44). Se debe considerar la naturaleza química del principio activo empleado para regular el OTM, las consecuencias a nivel sistémico y sus posibles efectos adversos, sin embargo, al momento, los resultados son prometedores y evidencian que los hidrogeles son posiblemente una alternativa adecuada para entregar principios activos con fines ortodóncicos.

#### Fortalezas y limitaciones de esta revisión

La fortaleza más importante de este trabajo es el uso de metodología objetiva basada en una estrategia integral de extracción de datos de los recursos electrónicos y la verificación de elegibilidad, selección y abstracción de la información por duplicado que nos permitió contrastar la evidencia más reciente e importante en el uso de hidrogeles para regular el OTM. Sin embargo, la heterogeneidad de los diseños de los estudios incluidos, variaciones en las características de modelos animales, los periodos de evaluación, las diferencias en la metodología de síntesis de los hidrogeles, las dosis, la frecuencia y la duración de la administración, así como, variaciones en los modelos experimentales de ortodoncia, hizo complejo contrastar la información. A pesar de ello, esta revisión demuestra el gran potencial de los hidrogeles para su futura aplicación en el campo de la ortodoncia.

## Recomendaciones y trabajos futuros

La liberación dirigida y controlada de hidrogeles ha revolucionado la atención médica y dental al mejorar la precisión y reducir los efectos secundarios en el lugar de interés. Su uso en ortodoncia es relativamente novedoso y tiene el potencial de maximizar la eficacia y la calidad del tratamiento ortodóncico, para ello es necesario entender con precisión el papel de los hidrogeles cargados con principios activos en el OTM, sin embargo, son pocos los estudios existentes, todos realizados en modelos animales (43–49,53), por lo que aún quedan varias preguntas por responder hasta su eventual uso clínico.

## CONCLUSIONES

Los polímeros incluidos en la síntesis de los hidrogeles estudiados incorporan adecuadamente los principios activos sin influir negativamente en su efecto biológico, como consecuencia, los resultados del uso de hidrogeles como vehículos durante la regulación del OTM es prometedor, sin embargo, aún discutible. Realizar más estudios con criterios de evaluación homologados nos permitiría contrastar mejor la evidencia y emitir recomendaciones para su uso clínico futuro, en particular, con fines ortodóncicos y su posible aplicación tópica en la mucosa oral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson BM, Dalci O, Darendeliler MA, Papadopoulou AK. Corticotomies and Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;74(3):453–73. Available from: doi:10.1016/j.joms.2015.10.011
2. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* [Internet]. 1984 Jun;85(6):508–18. Available from: doi:10.1016/0002-9416(84)90091-5
3. Isola G, Matarese M, Briguglio F, Grassia V, Picciolo G, Fiorillo L, et al. Effectiveness of low-level laser therapy during tooth movement: A randomized clinical trial. *Materials (Basel)* [Internet]. 2019;12(13):1–12. Available from: doi:10.3390/ma12132187
4. Jing D, Xiao J, Li X, Li Y, Zhao Z. The effectiveness of vibrational stimulus to accelerate orthodontic tooth movement: a systematic review. *BMC Oral Health* [Internet]. 2017 Dec 1;17(1):143. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-017-0437-7>
5. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour AR. The Role of Nitric Oxide in Orthodontic Tooth Movement in Rats. *Angle Orthod*. 2002;72(3):211–5.
6. Kim KA, Choi EK, Ohe JY, Ahn HW, Kim SJ. Effect of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement into bone-grafted alveolar defects. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2015;148(4):608–17.
7. Haliloglu Ozkan T, Arıcı S, Özkan E. Acceleration of Orthodontic Tooth Movement: An Overview. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg* [Internet]. 2018 May 20;23(2):121–8. Available from: doi:10.21673/anadoluklin.378727
8. Krishnan V. Biological mechanisms of tooth movement. 2nd ed. Vol. №3. John Wiley & Sons; 2015. c.30.
9. Ramirez A, Benítez JL, De Astudillo LR, De Gáscue BR. Materiales polimeros de tipo hidrogeles: Revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Rev Latinoam Metal y Mater*. 2016;36(2):108–30.
10. Fresneda J, Figueroa C. Utilización de hidrogeles como liberadores de fármacos. In: 18 Convención científica de ingeniería y arquitectura [Internet]. CUJAE; 2016. p. 1–12. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/311680954>
11. Yoshida T, Lai TC, Kwon GS, Sako K. pH- and ion-sensitive polymers for drug delivery. 2013;1–17.
12. Baloul SS. Osteoclastogenesis and Osteogenesis during Tooth Movement. In: *Frontiers of Oral Biology* [Internet]. 2015. p. 75–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351901>
13. Dolce C, Scott Malone J, Wheeler TT. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Semin Orthod* [Internet]. 2002 Mar;8(1):6–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1073874602800068>
14. Vargas del Valle P, Piñeiro Becerra MS, Palomino Montenegro H, Torres-Quintana MA. Factores modificantes del movimiento dentario ortodóncico. Av

- Odontoestomatol. 2010;26(1):45–53.
15. Meeran N. Cellular response within the periodontal ligament on application of orthodontic forces. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2013;17(1):16–20. Available from: <http://www.jisponline.com/text.asp?2013/17/1/16/107468>
  16. Atsawasuwan P, Shirazi S. Advances in Orthodontic Tooth Movement: Gene Therapy and Molecular Biology Aspect. In: *Current Approaches in Orthodontics* [Internet]. IntechOpen; 2019. p. 51–72. Available from: <https://www.intechopen.com/books/current-approaches-in-orthodontics/advances-in-orthodontic-tooth-movement-gene-therapy-and-molecular-biology-aspect>
  17. Farsai PS. *Biology of Orthodontic Tooth Movement* [Internet]. Shroff B, editor. *Journal of Dentistry & Oral Health*. Cham: Springer International Publishing; 2016. 13–44 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-26609-1>
  18. Scheurer H. *Osteoblasts: Morphology, Functions and Clinical Implications* [Internet]. Nova Science Publishers, Incorporated; 2013. (Cell Biology Research Progress: Muscular System - Anatomy, Functions and Injuries). Available from: 00
  19. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav* [Internet]. 2017 Jul;176(3):139–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938416312148>
  20. Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. *Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells*. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–17. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/421746/>
  21. Arnett T, Henderson B. *Methods in Bone Biology* [Internet]. Media SS& B, editor. Springer US; 2007. Available from: <https://books.google.com.mx/books?id=3hvces7iJUcC>
  22. Kopeček J. Swell gels. *Nature* [Internet]. 2002 May;417(6887):389–91. Available from: <http://www.nature.com/articles/417388a>
  23. Wichterle O, Lím D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature* [Internet]. 1960 Jan;185(4706):117–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/185117a0>
  24. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2008 Dec;60(15):1638–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X08002275>
  25. Escobar JL, García DM, Zaldivar D, Katime I. Hidrogeles. Principales Características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Rev Iberoam Polímeros* [Internet]. 2002;3(3):1–28. Available from: <http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/Jul/escobar2.pdf>
  26. Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2012 Dec;64(1):223–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.009>
  27. García S. Referencias Históricas Y Evolución De Los Plásticos. *Rev Iberoam Polímeros*. 2009;10(101):71–80.
  28. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*

- [Internet]. 2012 Dec;64(SUPPL.):18–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X12002700>
29. Arredondo A, Londoño M. Hidrogeles: Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Rev Ing Biomédica*. 2009;3(5):83–94.
  30. Caló E, Khutoryanskiy V V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur Polym J* [Internet]. 2015 Apr;65:252–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014305714004091>
  31. Bermudez JM, Quinteros D, Virgili M, Allemandi D, Palma SD. Recientes avances sobre hidrogeles termosensibles utilizados como sistemas de liberación de fármacos. *Pharm Technol* [Internet]. 2012;119(February 2016):22–7. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/294089606>
  32. Martínez M teresa. Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos. Universitat de Valencia; 2017.
  33. Yu Y, Yuk H, Parada GA, Wu Y, Liu X, Nabzdyk CS, et al. Hydrogels: Multifunctional “Hydrogel Skins” on Diverse Polymers with Arbitrary Shapes (*Adv. Mater.* 7/2019). *Adv Mater* [Internet]. 2019 Feb;31(7):1970044. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/adma.201970044>
  34. Yang C, Lee A, Gao S, Liu S, Hedrick JL, Yang YY. Hydrogels with prolonged release of therapeutic antibody: Block junction chemistry modification of ‘ABA’ copolymers provides superior anticancer efficacy. *J Control Release* [Internet]. 2019 Jan;293:193–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.11.026>
  35. Zhang Y, Yu T, Peng L, Sun Q, Wei Y, Han B. Advancements in Hydrogel-Based Drug Sustained Release Systems for Bone Tissue Engineering. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 May 6;11(May):1–13. Available from: [doi:10.3389/fphar.2020.00622](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00622)
  36. Thambi T, Li Y, Lee DS. Injectable hydrogels for sustained release of therapeutic agents. *J Control Release* [Internet]. 2017 Dec;267(July):57–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365917307733>
  37. Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater* [Internet]. 2016 Dec 18;1(12):16071. Available from: <http://www.nature.com/articles/natrevmats201671>
  38. Sámano-Valencia C, Martínez-Castañón GA, Martínez-Martínez RE, Loyola-Rodríguez JP, Reyes-Macías JF, Ortega-Zarzosa G, et al. Bactericide efficiency of a combination of chitosan gel with silver nanoparticles. *Mater Lett* [Internet]. 2013 Sep;106(September):413–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2013.05.075>
  39. Aristiz JF. Accelerated orthodontics and express transit orthodontics ( ETO ) ® , a contemporary concept of high efficiency Artículos Artículos. 2014;27(1):56–73.
  40. Evans CA, Nathanson D. Indications for orthodontic-prosthetic collaboration in dental treatment. *J Am Dent Assoc*. 1979;99(5):825–30.
  41. Fernández Tresguerres I, Alobera Gracia M, Canto Pingarrón M, Blanco Jérez

- L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: histología y fisiología del tejido óseo. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal Ed española*. 2006;11(1):32–6.
42. Ardeshtna AP. Clinical evaluation of fiber-reinforced-plastic bonded orthodontic retainers. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2011;139(6):761–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.07.028>
  43. Lu W, Zhang X, Firth F, Mei L, Yi J, Gong C, et al. Sclerostin injection enhances orthodontic tooth movement in rats. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2019;99(December 2018):43–50. Available from: [doi:10.1016/j.archoralbio.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.12.011)
  44. Chang JH, Chen PJ, Arul MR, Dutra EH, Nanda R, Kumbar SG, et al. Injectable RANKL sustained release formulations to accelerate orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod* [Internet]. 2020;42(3):317–25. Available from: [doi:10.1093/ejo/cjz027](https://doi.org/10.1093/ejo/cjz027)
  45. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, et al. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res* [Internet]. 2000;79(9):1717–24. Available from: [doi:10.1177/00220345000790091301](https://doi.org/10.1177/00220345000790091301)
  46. Utari TR, Ana ID, Pudyani PS, Asmara W. The effect intrasulcular application of bisphosphonate hydrogel toward osteoclast activity and relapse movement. *Saudi Dent J* [Internet]. 2020; Available from: [doi:10.1016/j.sdentj.2020.03.003](https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.03.003)
  47. Alhasyimi AA, Suparwitri S, Christnawati C. Effect of Carbonate Apatite Hydrogel-Advanced Platelet-Rich Fibrin Injection on Osteoblastogenesis during Orthodontic Relapse in Rabbits. *Eur J Dent* [Internet]. 2021; Available from: [doi:10.1055/s-0040-1721234](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721234)
  48. Asefi S, Seifi M, Fard GH, Lotfi A. Innovative evaluation of local injective gel of curcumin on the orthodontic tooth movement in rats. *Dent Res J (Isfahan)* [Internet]. 2018;15(1):40–9. Available from: [doi:10.4103/1735-3327.223618](https://doi.org/10.4103/1735-3327.223618)
  49. Katsumata Y, Kanzaki H, Honda Y, Tanaka T, Yamaguchi Y, Itohiya K, et al. Single local injection of epigallocatechin gallate-modified gelatin attenuates bone resorption and orthodontic tooth movement in mice. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2018;10(12):1–15. Available from: [doi:10.3390/polym10121384](https://doi.org/10.3390/polym10121384)
  50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009;6(7). Available from: [doi:10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)
  51. Kilkeny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2010;160(7):1577–9. Available from: [doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x)
  52. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014;14(1):1–9. Available from: [doi:10.1186/1471-2288-14-43](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43)
  53. Alhasyimi AA, Pudyani PP, Asmara W, Ana ID. Enhancement of post-orthodontic tooth stability by carbonated hydroxyapatite-incorporated advanced platelet-rich fibrin in rabbits. *Orthod Craniofac Res* [Internet].

- 2018;21(2):112–8. Available from: doi:10.1111/ocr.12224
54. Botero YL. Hidroxiapatita carbonatada, una opción como biomaterial para implantes: una revisión del estado del arte. *Rev Colomb Mater* [Internet]. 2016 Jun 2;0(8 SE-Artículos):79–97. Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/materiales/article/view/26893>
  55. Miyata T, Uragami T, Nakamae K. Biomolecule-sensitive hydrogels [Internet]. Vol. 54, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002. Available from: [www.elsevier.com/locate/drugdeliv](http://www.elsevier.com/locate/drugdeliv)
  56. Khan SA, Schneider M. Improvement of Nanoprecipitation Technique for Preparation of Gelatin Nanoparticles and Potential Macromolecular Drug Loading. :455–63.
  57. Simoni RC, Lemes GF, Fialho S, Gonçalves OH, Gozzo AM, Chiaradia V, et al. Effect of drying method on mechanical, thermal and water absorption properties of enzymatically crosslinked gelatin hydrogels. *An Acad Bras Cienc*. 2017 May;89(1 Suppl 0):745–55.
  58. Gong CY, Shi S, Dong PW, Kan B, Gou ML, Wang XH, et al. Synthesis and characterization of PEG-PCL-PEG thermosensitive hydrogel. *Int J Pharm*. 2009;365(1–2):89–99.
  59. Xu J, Strandman S, Zhu JXX, Barralet J, Cerruti M. Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. *Biomaterials* [Internet]. 2015;37:395–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.10.024>
  60. Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. *Molecules* [Internet]. 2019;24(3). Available from: doi:10.3390/molecules24030603
  61. Rizzo F, Kehr NS. Recent Advances in Injectable Hydrogels for Controlled and Local Drug Delivery. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2021;10(1):1–26. Available from: doi:10.1002/adhm.202001341
  62. Baus RA, Zahir-Jouzdani F, Dünnhaupt S, Atyabi F, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery: In vitro-in vivo correlation study. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2019;142(June):498–505. Available from: doi:10.1016/j.ejpb.2019.07.019
  63. Alopaeus JF, Hellfritzs M, Gutowski T, Scherließ R, Almeida A, Sarmiento B, et al. Mucoadhesive buccal films based on a graft co-polymer – A mucin-retentive hydrogel scaffold. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2020;142:105142. Available from: doi:10.1016/j.ejps.2019.105142
  64. Riancho JA, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatol Clin*. 2011;7(SUPPL.2):1–4.
  65. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int*. 2001;32(5):365–71.
  66. Graham JW. Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implications. 2006;XL(7):425–8.
  67. Montes Angeles CD, Llamosas Hernández E, García Hernández AL, Perez Martínez IO. Curcumina, una alternativa terapéutica para la clínica dental (Parte I): antiinflamatorio y analgésico. 2016;73(5):245–9.
  68. Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM, Riancho JA. Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina

en células humanas . Vol. 6, Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral . scieloes ; 2014. p. 103–8.

69. Kroll MH. Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. Bull Math Biol. 2000;62(1):163–88.