

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
Facultad de Estomatología

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON TERMINAL EN ORTODONCIA**

## **TESINA**

**“EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL REMODELADO ÓSEO DURANTE EL  
MOVIMIENTO ORTODÓNICO”**

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

PRESENTA:

**PALOMA GONZÁLEZ HIGUERA**  
**219450005**

DIRECTOR DE TESINA:

**D.C. CASILLAS SANTANA MIGUEL ANGEL**  
**100526485**

DIRECTOR DISCIPLINARIO:

**M.O. DIPP VELÁZQUEZ FARID**  
**100408155**

DIRECTORA METODOLÓGICA:

**D.C BRENDA E. CASTILLO SILVA**  
**NSS526469**

ASESOR EXTERNO

**E.O. JUAN FERNANDO ARISTIZABAL**

LECTOR

**D.C ABIGAILT FLORES LEDESMA**  
**100324622**

**27 DE ABRIL 2021**  
**PUEBLA, PUEBLA**





**BUAP**

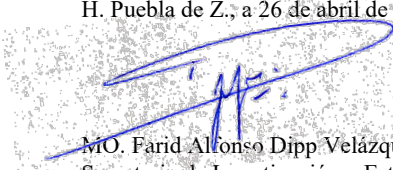
Oficio No. FESIEP/055/2021

**C. Paloma González Higuera**  
**Matrícula: 219450005**  
**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 “Efecto del óxido nítrico en el remodelado óseo durante el movimiento ortodóncico”, misma que presentará para realizar su examen profesional y obtener el grado de **Maestro 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 26 de abril de 2021.

  
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: **2021023** Fecha: **26 de abril del 2021**  
Título de la Tesina:  
**"EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL REMODELADO ÓSEO DURANTE EL MOVIMIENTO ORTODÓNICO"**

**Nombre del alumno: PALOMA GONZÁLEZ HIGUERA Matrícula: 219450005**

**Domicilio:** Chalchihuecan #574 entre católica y remes, Fracc. Reforma CP.91919, Veracruz, Ver.

**Tel:** 2299607603 **Fecha de ingreso a la Facultad:** enero 2019


Firma:   
PALOMA GONZÁLEZ HIGUERA

**Director de tesis: Miguel Ángel Casillas Santana Grado académico:** Doctor en Ciencias Odontológicas  
**Adscripción:** Facultad de Estomatología **ID:** 10052648 **Tel:** 4448467645

Firma:   
MIGUEL ÁNGEL CASILLAS SANTANA

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

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

Firma: 

**Director metodológico: Brenda Eréndida Castillo Silva Grado académico:** Doctor En Ciencias Odontológicas  
**Adscripción:** Facultad de Estomatología **ID:** NSS526469 **Tel:** 4442426076

Firma:   
Brenda Eréndida Castillo Silva

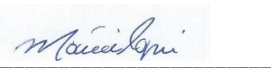
**Lector: Abigail Flores Ledesma Grado académico:** Maestra en Ciencias Odontológicas

**Adscripción:** Facultad de Estomatología **ID:** 100324622 **Tel:** 5537376611

Firma: 

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

**CDMO 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:** 26 de abril 2021



**Sello**

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
Facultad de Estomatología

**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON TERMINAL EN ORTODONCIA**

## **TESINA**

**“EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL REMODELADO ÓSEO DURANTE EL  
MOVIMIENTO ORTODÓNICO”**

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

PRESENTA:  
**PALOMA GONZÁLEZ HIGUERA**  
**219450005**

DIRECTOR DE TESINA:  
D.C. CASILLAS SANTANA MIGUEL ANGEL  
100526485

DIRECTOR DISCIPLINARIO:  
M.O. DIPP VELÁZQUEZ FARID  
100408155

DIRECTORA METODOLÓGICA:  
D.C BRENDA E. CASTILLO SILVA  
NSS526469

ASESOR EXTERNO  
E.O. JUAN FERNANDO ARISTIZABAL

LECTOR  
D.C ABIGAILT FLORES LEDESMA  
100324622

**27 DE ABRIL 2021**  
**PUEBLA, PUEBLA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis asesores de tesis, por tomarse el tiempo de leer una y otra vez el protocolo, darme correcciones y brindarme de su tiempo

A mis maestros, por compartir sus conocimientos y experiencias para enriquecer mis conocimientos, por ser entregados a la docencia a pesar de las circunstancias, por buscar alternativas para mantener el aprendizaje constante

A mis compañeros, por la amistad, apoyo, risas y momentos que vivimos durante este tiempo que siempre voy a recordar

A mis padres, parte fundamental de mi vida por brindarme todo su apoyo durante esta etapa, por aguantar mis malos momentos y empujarme a seguir luchando por mis sueños, sin ustedes nada sería posible, gracias, papá y mamá

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	6
RESUMEN .....	8
INTRODUCCIÓN .....	9
Capítulo I: Marco Contextual .....	11
Capítulo II: Marco Conceptual .....	14
Capítulo III: Marco Referencial .....	17
Capítulo IV: Metodología y Análisis .....	21
Instrumentos utilizados .....	21
Estrategias .....	21
Resultado del análisis .....	21
Diseño de estudio .....	22
Capítulo V: Discusión y Conclusión .....	23
NO .....	23
Óxido nítrico sintasa (NOS) .....	25
NO - Dosis dependiente .....	27
NO y cGMP .....	28
Conclusiones .....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Métodos actuales de ortodoncia acelerada. (Fuente propia) .....	11
Imagen 2: Síntesis de NO a partir de la L-Arginina. L-Arginina, es sustrato de NO a partir de la NOS la cual esta regulada por oxígeno y calcio. Requiere al agente reductor (NADPH) y cofactores como FAD, FMN, H4B y hemo, los cuales son dependientes de calcio para poder activarse.(Díaz Díaz y cols, 2009)(24) .....	15

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Células mecanosensitivas a NO a partir de diferentes estímulos .....	25
Tabla 2: Expresión de la NOS a partir de diferentes estímulos en relación a la teoría tensión-compresión .....	26
Tabla 3: Efecto bifásico del NO según su concentración y a partir de un estímulo .....	28

## RESUMEN

La duración de un tratamiento correctivo de ortodoncia convencional es de aproximadamente de 1 a 2 años, aunado a que en algunas ocasiones los pacientes son poco constantes por lo que en consecuencia se vuelve un tratamiento prolongado y que puede generar complicaciones como enfermedad periodontal, reabsorción radicular, desmineralización del esmalte, entre otras; es por esto que la ortodoncia ha buscado disminuir el tiempo total del tratamiento al acelerar el movimiento ortodóncico, para esto se ha modificado el diseño de los brackets y las fuerzas que se aplican durante el tratamiento; además se están implementando nuevos métodos basados en la aplicación de estímulos físicos y/o administración de biomoduladores como vitamina D3, prostaglandinas (PGE), hormona paratiroidea y L-Arginina, los cuales son capaces de alterar la interacción celular y el metabolismo óseo.

Los métodos quirúrgicos (corticotomías), a pesar de haber demostrado excelentes resultados, son poco aceptados por la mayoría de los pacientes; es por esto, que la administración de biomoduladores, ha tenido mayor investigación en los últimos años al ser un método poco invasivo y, por ende, mejor aceptado. Por otra parte, el biomodulador que ha brindado los resultados más prometedores dentro de la ortodoncia es la L-Arginina, aminoácido semi-esencial, precursor del óxido nítrico; se encuentra presente en diversos tejidos del organismo como el tejido nervioso, endotelial, vascular y ha demostrado tener efectos bifásicos sobre el metabolismo óseo bajo cargas mecánicas, en este caso el movimiento ortodóncico.

A pesar de esto, la mayoría de las investigaciones que utilizan a la L-Arginina como sistema de ortodoncia acelerada, se han realizado en modelos murinos o estudios *in-vitro*, siendo poca la evidencia que existe sobre su administración y efecto en humanos, por lo que surge la curiosidad de contribuir en una revisión bibliográfica sobre el efecto bifásico del óxido nítrico durante la remodelación ósea como método de ortodoncia acelerada.

Se utilizaron buscadores científicos y repositorios como Pubmed, SciElo, NCBI, revistas como JCO, AJO-DO y búsqueda manual. De igual forma se consultaron libros de fisiología, ortodoncia y bioquímica, se realizó recopilación de literatura nacional e internacional con información centrada en el óxido nítrico, L-Arginina, remodelación ósea, ligamento periodontal (LPD) y ortodoncia acelerada, se utilizaron como palabras claves en inglés "L-Arginine and orthodontics", "bone metabolism and nitric oxide", "nitric oxide synthase and bone", "nitric oxide and tension-compression theory", "nitric oxide and accelerated orthodontics".

Se incluyeron 30 artículos y 2 libros; en la búsqueda se incluyeron revisiones de literatura, revistas y journals internacionales, no hubo limitaciones en cuanto a las revistas consultadas. A partir de esta información se concluye que el óxido nítrico es una alternativa poco invasiva para acelerar el movimiento ortodóncico.



## INTRODUCCIÓN

La ortodoncia con aparatología fija requiere en promedio un tiempo de tratamiento entre 2 y 3 años, lo cual es una preocupación para la mayoría de los pacientes e incluso puede ser una limitación para no realizarse dicho tratamiento. Es por esto, que disminuir el tiempo del tratamiento ortodóncico se ha convertido en un objetivo para brindar mejor atención a los pacientes y evitar complicaciones a largo plazo. Hoy en día, han surgido técnicas para la aceleración de movimiento que van desde modificaciones en el diseño de brackets, aplicación de estímulos mecánicos o físicos, técnicas quirúrgicas y administración local de biomoduladores dentro de los cuales podemos destacar la L-Arginina, considerada precursor de óxido nítrico (NO), el cual es capaz de alterar el metabolismo óseo y el movimiento dental ortodóncico (OTM). Existen tres isoformas de enzimas capaces de sintetizar el NO: sintasa óxido nítrico endotelial (eNOS), sintasa óxido nítrico neuronal (nNOS) y sintasa óxido nítrico inducida (iNOS), las cuales se expresan de forma constitutiva y no constitutiva respectivamente, según el tejido u órgano que las exprese y función a desempeñar.

El desplazamiento dental ortodóncico, se explica con la teoría de tensión-compresión propuesta por el dentista sueco Carl Sandstedt en 1901 a partir de sus experimentos en perros; menciona que durante el OTM, ocurren micro fracturas en el “lado de compresión” originadas por el trauma ocasionado por la fuerza ortodóncica y esenciales para el inicio de la remodelación ósea; el lado contrario de la fuerza aplicada, se conoce como “lado de tensión”, ocurre una deposición de hueso alveolar y un estiramiento de las fibras periodontales y fibras de Sharpey para su posterior reorganización. Por otra parte, Domínguez y Velásquez, mencionan que la remodelación ósea se produce por mecanismos celulares del linaje osteoblástico con interacciones intercelulares, la influencia de hormonas, citocinas de producción local y factores del crecimiento; además de la remodelación ósea, existe una remodelación de vasos sanguíneos, nervios y tejido periodontal.

En 1978, encontraron que el NO es una molécula de señalización liberada principalmente por osteoclastos, involucrada en la remodelación y función celular ósea directa al hueso; siendo la fuerza ortodóncica la responsable de actuar como estímulo y activar osteoclastos y osteoblastos, células responsables del remodelado óseo y presentes en la teoría de tensión-compresión, por otra parte, la L-Arginina, es un aminoácido precursor de óxido nítrico, el cual se ha administrado de forma inyectable en la mucosa bucal de modelos murinos en intervalos de 48 horas por 13 días, aumentando considerablemente movimiento ortodóncico y en investigaciones *in vitro* se demostró que la fuerza tensional activa su producción en células del ligamento periodontal (LPD) a través de la sintasa óxido nítrico endotelial, mientras que la presión hidráulica aumenta la producción de NO en fibroblastos por la sintasa óxido nítrico neuronal, también se ha demostrado que el movimiento disminuye cuando la NOS es inhibida y aumenta cuando es estimulada; esto nos da la pauta para creer que el NO es capaz de acelerar el movimiento.

Se ha reportado que las células del ligamento periodontal producen NO a partir de una carga mecánica (fuerza ortodóncica) y es mediado por el 3',5' guanosín monofosfato cíclico (cGMP), el cual es un nucleótido cíclico catalizado por el guanilato ciclasa (GC) y funge como regulador intracelular para mecanismos endócrinos y no endócrinos. Sin embargo; no se ha demostrado que se encuentra presente en rutas metabólicas de tejidos mineralizados, por otra parte, los estudios existentes sobre el óxido nítrico son contradictorio; algunos demuestran que el NO afecta la osteoclastogénesis a partir de una ruta independiente de cGMP mientras que otros mencionan lo contrario, incluso se ha propuesto que en altas concentraciones propicia resorción ósea debido a un efecto de apoptosis del NO en osteoblastos.

Por lo cual se busca contribuir en el estudio a partir de una revisión bibliográfica sobre el efecto bifásico del óxido nítrico en la remodelación ósea durante el movimiento en ortodoncia.

## Capítulo I: Marco Contextual

Un tratamiento convencional ortodóncico, tiene una duración de 26 a 31 meses, siendo esta una razón para que algunos pacientes rechacen el mismo, además de las posibles complicaciones que pueden surgir por el uso prolongado de brackets como reabsorción radicular, daño al nervio, pérdida ósea, falta de higiene, pérdida de cooperación del paciente y/o problemas periodontales.<sup>(1-5)</sup> Es por esto que alrededor de 1890, surge la curiosidad de acelerar el OTM, siendo la osteotomía el primer método de ortodoncia acelerada, sin embargo, para 1959, Heinrich Köle introduce un procedimiento quirúrgico similar pero menos invasivo; designó como “corticotomía”, el cual se convirtió en el método de elección para acelerar el movimiento y lograr disminución de hasta 12.8 meses comparado con 28.3 meses de un tratamiento convencional.<sup>(1-5)(6)</sup>(Imagen 1)

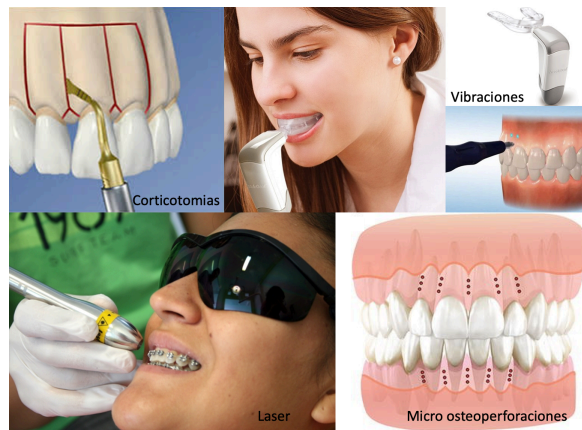


Imagen 1: Métodos actuales de ortodoncia acelerada. (Fuente propia)

En los últimos años, surgieron métodos menos invasivos basados en abordajes bioquímicos, farmacológicos y físicos (microvibraciones, laser), los cuales también garantizan tiempos razonables de tratamiento y los mismos resultados estéticos, sin embargo, suelen ser más costosos convirtiéndose en un método poco accesible para los pacientes.<sup>(1-5)</sup>(Imagen 1)

Por otra parte, los métodos farmacológicos han demostrado resultados prometedores, se han enfocado en abordajes para acelerar el OTM y para aumentar el anclaje en algunos órganos dentarios; dentro de la ortodoncia, el biomodulador más prometedor para acelerar el movimiento, es la L-Arginina, aminoácido semi-esencial con diversas funciones fisiológicas, es sustrato para la NOS y precursor del NO, siendo este último un radical de vida corta, formado por un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, es altamente reactivo y se encuentra involucrado en la relajación del músculo liso, reacción inmune y remodelado óseo (aposición y reabsorción).<sup>(7,8)</sup>

El remodelado se origina a partir de diversas células óseas: osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, esenciales para del correcto desarrollo, crecimiento y remodelación de los huesos; los osteoclastos, son las células de la reabsorción del hueso, osteoblastos de la aposición y los osteocitos, son células que residen de forma permanente en la matriz mineralizada del hueso, además, existe evidencia de que son los iniciadores de una cascada de señalización que origina cambios biomecánicos en la matriz, esto permite iniciar la remodelación.<sup>(9)</sup>

En 1980, Furchgott y Zawadzki<sup>(10)</sup>, descubren que el NO es producido por el endotelio vascular y que presenta una acción vasodilatadora, antiagregante plaquetario y antiaterogénica lo denominaron como “factor relajante derivado del endotelio”, además es un segundo mensajero con diversas funciones según el mediador químico que promueva su liberación: es un mensajero neurológico al ser liberado por el sistema nervioso central (SNC), es parte de la respuesta inmune al ser liberado por mediadores proinflamatorios como las interleucinas y a partir de osteoclastos y osteocitos forma parte del remodelado óseo.<sup>(8,10,11)</sup> Sin embargo, no se ha dilucidado las rutas de señalización que se activan ante estímulos mecánicos y que permitan el remodelado óseo en el OTM.<sup>(12)</sup>

Por otra parte, se ha reportado que el NO se produce ante una carga mecánica sobre las células del LPD y que afecta la osteoclastogénesis a partir de un aumento del cGMP, de igual forma se ha visto un aumento del NO a partir de un estímulo inflamatorio mediado por citocinas, las cuales están involucradas de forma directa en la diferenciación de los osteoblastos, sin embargo, se ha propuesto que su activación y la de los osteoclastos esta mediada de manera directa por el estímulo mecánico. Con base en lo anterior, se puede sugerir que el OTM aumenta a partir de estimulación de células propias del remodelado óseo y a través de la activación de segundos mensajeros necesarios para este proceso, dando a su vez como resultado tratamientos más cortos.<sup>(7,8,12–15)</sup>

Se ha evidenciado que el NO tiene un efecto bifásico en el remodelado óseo durante el OTM; al existir una fuerza mecánica de por medio (OTM), la teoría más aceptada menciona que a concentraciones altas de NO se produce resorción ósea y en contracciones menores aposición, además, no existe un consenso con respecto a las sintasas que participan en el proceso de remodelación ósea tanto en el lado de compresión como de tensión; en el lado de compresión se ha reportado que hay una mayor expresión de iNOS y eNOS debido a la inflamación ocasionada por la presión ejercida sobre el hueso alveolar; y en el lado de tensión se ha mencionado que puede existir la presencia de nNOS y/o eNOS, esto se encontraría relacionado con la tensión del LPD.<sup>(16)</sup>

Al aplicar una fuerza ortodóncica, aumenta la presencia de osteoclastos y osteoblastos; esto permite el inicio de la remodelación ósea y el OTM; como se mencionaba anteriormente, se ha demostrado que el NO se encuentra involucrado durante este proceso, debido a que las investigaciones reportan una disminución en el OTM cuando se utilizan inhibidores de la NOS, mientras que cuando se estimula aumenta. <sup>(17)</sup> Por otra parte, se ha observado una mayor expresión de iNOS en el

área de tensión a comparación del lado de compresión a las 3 y 24 horas posteriores a la aplicación de la fuerza, la nNOS aumenta en el lado de tensión y disminuye en el lado de compresión y la eNOS, no muestra cambios significativos.<sup>(17)</sup>

Con base en lo anterior, surge la necesidad de contribuir en el estudio del efecto bifásico del óxido nítrico en la remodelación ósea durante el movimiento en ortodoncia; por lo que se realizó una búsqueda sistemática de información referente al tema en diferentes buscadores en línea, libros y revistas, basado en los criterios de inclusión y exclusión. La redacción se basó en el manual de tesina proporcionado por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

El objetivo general de esta tesina, fue revisar la literatura existente para demostrar el efecto bifásico del óxido nítrico en el remodelado óseo durante el OTM; en cuanto a los criterios de selección, se decidió utilizar únicamente estudios en modelos murinos; esto debido a que la información actual sobre su uso en humanos para la ortodoncia acelerada es nula, no obstante, la información actual sobre el efecto bifásico del NO es controversial, ya que no se sabe con certeza la vía de acción y efecto sobre el hueso; incluso entre investigaciones se contradice en cuanto a su relación o se refuta su participación, es por esto que una revisión de literatura sobre el tema es de importancia para evidenciar o negar su relación.

## **Capítulo II: Marco Conceptual**

El OTM, es posible gracias a fuerzas ligeras y prolongadas sobre un diente, esto produce el movimiento por un proceso de remodelación ósea del hueso alveolar por el estrés originado a partir de esta fuerza. El hueso se reabsorbe selectivamente de una zona y se forma en otras, arrastrando consigo su aparato de anclaje durante la migración del diente, por lo que la respuesta ósea durante el movimiento ortodóncico esta mediada por el ligamento periodontal, ya que debido a la tensión generada sufre alteraciones en su vascularidad y flujo sanguíneo, resultando una liberación de moléculas como neurotransmisores o citocinas y originando respuestas celulares alrededor del diente.<sup>(6)(18,19)</sup>

Como se mencionaba anteriormente, el método que más estudio ha tenido en los últimos años es la administración de biomoduladores, clasificados dentro del método farmacológico-biológico según su mecanismo de acción.<sup>(1)</sup>

En la actualidad, los biomoduladores más aceptados son las prostaglandinas (PGE1), por participar en la homeostasis del calcio y tener acción inflamatoria, ha demostrado acelerar el movimiento hasta 1,6 veces; la hormona paratiroidea (HPT), por aumentar la concentración de calcio en sangre y por ende aumentar la resorción ósea, sin embargo, algunos estudios han demostrado aumentar el OTM cuando se administra de forma continua y mientras que otros lo contradicen.<sup>(2)(20)</sup> Por otra parte, la vitamina D3 (1,25-dehidroxicolecalciferol1,25(OH)2D3), es la encargada de regular los niveles séricos del calcio, y promueve la deposición ósea e inhibe la liberación de HPT, independiente a la dosis empleada se han reportado efectos favorables en cuanto a la aceleración del movimiento.<sup>(1)</sup> No obstante, a pesar de que estos biomoduladores han demostrado una aceleración del OTM, tienen una alta posibilidad de causar efectos adversos como aumentar otras enzimas relacionadas con su síntesis o metabolismo, aumentar el estado inflamatorio e incluso se ha reportado su relación con la reabsorción radicular, además, que su administración es por vía parenteral la cual no siempre es aceptada por los pacientes.<sup>(5)(21)</sup>

Otros estudios, han enfocado sus investigaciones en la L-Arginina, aminoácido semi esencial presente en células animales y precursor de la síntesis de proteínas, óxido nítrico, urea, glutamato, entre otras. Uno de los aspectos de la L-Arginina que ha llamado la atención, es su proceso de catabolismo; donde se generan tres productos finales, consideradas moléculas de señalización: glutamato, agmatina y de interés particular para este estudio el NO.<sup>(8,10,11)</sup>

En 1978, se descubrió que el NO es producido por la L-Arginina, a partir del NOS, es un radical de vida corta (0.5-5s), formado por un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, es altamente reactivo y se encuentra involucrado en la relajación del músculo liso, reacción inmune y remodelado óseo (aposisión y reabsorción); presenta tres isoformas de enzimas que lo sintetizan: eNOS, nNOS e iNOS y se distinguen según su mecanismo de regulación; se clasifican en no constitutiva y constitutiva; la iNOS, es la forma no constitutiva, es decir, no esencial para el funcionamiento fisiológico, se expresa en células fagocíticas, fibroblastos, músculo

liso vascular y células endoteliales en respuesta a estímulos patológicos; por otro lado, las isoformas constitutivas, eNOS y nNOS, se encuentran presentes en condiciones normales, requieren iones de calcio y regulan procesos fisiológicos, generan NO en poca cantidad, mientras que iNOS lo sintetiza en mayor cantidad al haber liberación de citocinas proinflamatorias.<sup>(7,8,10)(11)(22)</sup>

El NO, es liberado por los macrófagos y osteoclastos, actúa como molécula citotóxica ante células tumorales y microorganismos; sin importar la función que desempeña, se sintetiza por la acción de la NOS, enzima encargada de catalizar la conversión de L-Arginina - L-Citrulina - Óxido Nítrico.<sup>(7,8,10)(23)</sup>

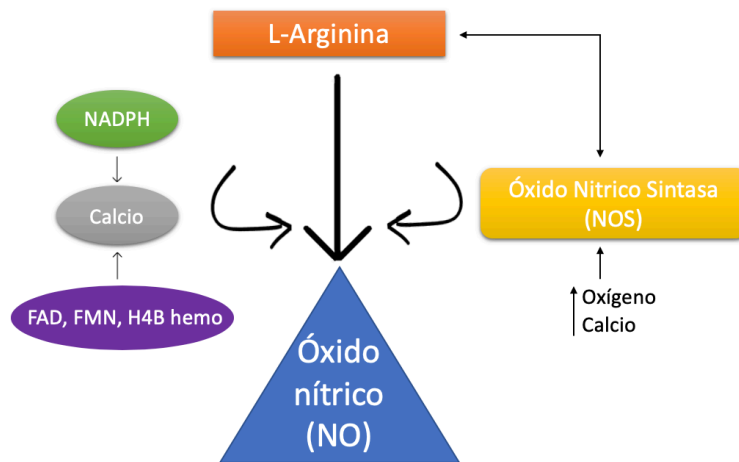


Imagen 2: Síntesis de NO a partir de la L-Arginina. L-Arginina, es sustrato de NO a partir de la NOS la cual esta regulada por oxígeno y calcio. Requiere al agente reductor (NADPH) y cofactores como FAD, FMN, H4B y hemo, los cuales son dependientes de calcio para poder activarse.<sup>(Díaz Díaz y cols, 2009)(24)</sup>

Como se mencionaba anteriormente, disminuir el tiempo del tratamiento de ortodoncia, es una prioridad en la actualidad; como lo explican las teorías del movimiento dental ortodóncico, este proceso se lleva a cabo a partir de un proceso simultáneo de aposición y reabsorción; la fuerza ortodóncica aplicada, hormonas o incluso fármacos, actúan como primeros mensajeros para promover la producción de segundos mensajeros como calcio ( $Ca^{2+}$ ), cGMP o adenosin monofosfato cíclico (cAMP), si se alteran estos segundos mensajeros como consecuencia se afecta el OTM.<sup>(23)</sup>

Cada isoforma del NO, es un dímero que contienen protoporfirina IX férrica (hemo), dinucleótido de adenina flavina (FAD), mononucleótido de flavina (FMN) y tetrahidrobiopterina (H4B), cuenta con lugares de unión para L-Arginina, dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH) y  $Ca^{2+}$ -calmodulina (CaM); las isoformas constitutivas de la NOS son las que se encuentran controladas por la unión  $Ca^{2+}$ -CaM intracelular, que se lleva a cabo de dos maneras: <sup>(14)(24)</sup>

1.- La mayoría de los agonistas dependientes del endotelio (acetilcolina bradicinina, sustancia P) aumentan la concentración citoplasmática de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  dando el consiguiente aumento de  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM que a su vez activa a la nNOS y eNOS.

2.- La fosforilación de residuos específicos en la eNOS controla su sensibilidad al complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM, lo cual puede modificar la síntesis de NO en ausencia de variaciones de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>(14)</sup>(Imagen 2)

La nNOS y eNOS son dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y se mantienen latentes hasta unirse a  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM por una elevación en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular ( $[\text{Ca}^{2+}]$ ), mientras que la iNOS es independiente a  $\text{Ca}^{2+}$  y se encuentra activa incluso en niveles bajos de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por su alta afinidad a la CaM; por otra parte, eNOS y nNOS se encuentran presentes en el tejido periodontal al responder a una fuerza ortodóncica, no obstante, iNOS solo se detecta en tejidos inflamatorios y según investigaciones previas realizadas por Hayashi y cols; eNOS es la principal encargada de mediar el remodelado óseo. (25) Además, existe evidencia para creer que el NO tiene efectos bifásicos en la resorción ósea y es el encargado de responder ante estímulos mecánicos.<sup>(8)</sup>(14)(25)

Por otra parte, otros de los efectos fisiológicos del NO incluyen vasodilatación, inhibición de proliferación del músculo liso, efectos sinápticos en el SNC y periférico, defensa del huésped, citoprotección y regulación del remodelado óseo, lo que sugiere que el NO podría aumentar el OTM, dando a su vez como resultando tratamientos más cortos.<sup>(7,8,13,14)</sup>(17)

No obstante, es relevante mencionar la importancia de controlar la producción óxido nítrico y mantener su equilibrio e interacción con el organismo debido al efecto que pueden tener sus productos secundarios como el superóxido y peroxinitrito, moléculas altamente reactivas, oxidantes y tóxicas. (22)



### **Capítulo III: Marco Referencial**

En la actualidad, acelerar el tratamiento de ortodoncia es de gran importancia ya que durante un tratamiento prolongado pueden desarrollarse diversas complicaciones como descalcificación del esmalte, reabsorción radicular, mala higiene entre otros, por lo tanto, hoy en día, la finalidad es brindarle a los pacientes tratamientos cortos con los mismos resultados estéticos, sin embargo, en la búsqueda de acelerar el movimiento surgieron biomecánicas con fuerzas más ligeras, modificación en el diseño del bracket y protocolos que utilizan estimulación externa hacia los tejidos para alterar el metabolismo óseo, entre los cuales pueden destacarse los métodos quirúrgicos (corticotomías), métodos físicos (microvibraciones, laser) y aplicación de biomoduladores como L-Arginina como precursor de NO.<sup>(1,3,5,20)</sup>

Dorri Nilforoushan y Morris Manolson<sup>(17)</sup>, realizaron en 22 ratas macho Spraque-Dawley, un estudio a boca dividida con el lado izquierdo como control, las cuales se les aplicó fuerza ortodóncica por 3 (n=10) y 24 horas (n=12); bajo sedación se les aplicó 10 grf de fuerza constante con un coil cerrado de Sentalloy desde el primer molar superior derecho al incisivo. Los animales fueron sacrificados posterior al tiempo de estudio y se les realizó inmunohistoquímica para anticuerpos de isoformas NOS por 12 horas a 4°C; las muestras se obtuvieron de la furca de las raíces distopalatales superiores (500-600 micrones) previamente deshidratadas y embebidas en parafina y para la cuantificación de osteoclastos con fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP).<sup>(17)</sup>

En los resultados histológicos, encontraron un aumento de iNOS en el lado de tensión y compresión tanto a las 3 como 24 horas sin cambios entre si; mayor expresión de nNOS en el lado de tensión a las 3 a comparación de las 24 horas, y eNOS tuvo mayor expresión en las células endoteliales del LPD y osteoclastos, lo cual se relaciona con el estiramiento de las fibras del LPD del lado de tensión. En resumen, refieren presencia de las tres isoformas en el lado de tensión y compresión con diferencias en su expresión, por ejemplo; mayor expresión de nNOS en las etapas iniciales.<sup>(17)</sup>

Shirazi y cols<sup>(23)</sup>, realizaron un estudio a boca dividida en 49 ratas macho Spraque-Dawley a las cuales dividieron de forma aleatoria en cuatro grupos (n=12); al grupo control no le administraron ningún tipo de fármaco, al segundo grupo le administraron inyecciones de solución salina (50 uL/kg), al tercero inyecciones de L-Arginina (200 mg/kg) y al cuarto inyecciones del inhibidor L-nitro-metil ester arginina (L-NAME) (10 mg/kg); todas administradas en la mucosa bucal del primer molar superior en intervalos de 48 horas por 13 días; durante los cuales se aplicó una fuerza ortodóncica única de 60 gramos de fuerza con un coil cerrado de Nitinol de 5 mm de longitud (.006x.022") desde el primer molar superior al incisivo; dispositivo previamente presentado por King & Fischischweiger. Para la medición del OTM se realizó directo en boca con un calibrador a los 1, 3, 5, 7, 9 y 11 días; a los 13 días los animales fueron sacrificados por sobredosis para tomar impresiones dentales y tomar la medición final en modelos de yeso. En los resultados

histológicos se obtuvo a partir del tercer día mayor presencia de células inflamatorias y osteoclastos en el grupo de L-Arginina y menor en el grupo L-NAME y control ( $p < .001$ ); esto sugiere que la producción aumentada de NO a partir del precursor L-Arginina promueve el OTM y aumenta el número de osteoclastos en dientes sometidos a la fuerza ortodóncica. (23)

S.D Tan y cols<sup>(16)</sup>, realizaron un estudio para determinar cuales isoformas de NOS son las encargadas de regular la respuesta tisular ante la fuerza ortodóncica; es por esto que realizaron un estudio a boca dividida de forma aleatoria en 40 ratas macho Wistar separadas en ocho grupos ( $n=5$ ) a las cuales se les aplicó 10-cN de fuerza con un coil cerrado Sentalloy a tres dientes ligados en bloque con ligadura de acero inoxidable hacia los incisivos con la finalidad de mesializarlos; la fuerza se aplicó bajo anestesia por 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 y 120 días. La cuantificación de las isoformas eNOS e iNOS se realizó por inmunohistoquímica a anticuerpos policlonales para eNOS (1:100) o iNOS (1:400) en la parte mesial (experimental) y distal (control) de las raíces; se obtuvieron eNOS e iNOS positivos a osteocitos en el área mesial y distal y distribuidos de forma constante a lo largo de la raíz y sin cambios significativos entre horas; por otra parte; en el lado experimental (compresión), tuvo un aumento de eNOS a las 24 y 48 horas a comparación de la medida basal ( $p < 1.01$ ) y en el lado de tensión se observó su aumento (2.3 a 2.9) a partir de las 24 horas. En cuanto a iNOS, el área de compresión tuvo un aumento (3.0 a 4.1) entre las 6 y 48 horas y en el área de tensión únicamente mostró cambios significativos a las 48 y 96 horas ( $p < 0.01$ ); a partir de esto concluyen que la remodelación ósea en el área de tensión es estimulada por eNOS e iNOS la resorción ósea mediada por inflamación en el área de compresión. (16)

Arvind Kenneth Vakani<sup>(12)</sup>, realizó un estudio en 214 ratas macho Sprague-Dawley para determinar la vía del NO durante el OTM, para realizar el movimiento ortodóncico, se realizó según el método propuesto por King y cols (1991); los animales se dividieron de forma aleatoria en cuatro grupos experimentales, dos grupos control y dos experimentales, los cuales se les administró en su agua *ad libitum* 0.5 mg/mL de L-NAME, análogo e inhibidor del NO, se les colocó la aparatología ortodóncica y fueron sacrificadas a los 0, 1, 3, 5, 7 y 10 días posterior a la activación de la fuerza. Para la medición del OTM se tomaron radiografías y se realizó desde el molar superior al incisivo, mientras que para la evaluación histológica se administraron anticuerpos de NOS; obtuvieron como resultados que el OTM ocurre del día 5 al 10 y que los grupos experimentales tuvieron 0.2 mm menos de movimiento a comparación del grupo control  $p < 0.0001$ , a partir de esto concluyen que L-NAME disminuye el OTM y proponen su uso como anclaje en los tratamientos de ortodoncia. (12)

Akin, Gurton y Olmez<sup>(26)</sup>, realizaron un estudio en 54 ratas macho Sprague Dawley divididas en tres grupos ( $n=18$ ) y cada grupo en tres subgrupos ( $n=6$ ); se administró L-NAME como inhibidor y nitro-L-arginina (NLA) como precursor del NO, ambos disueltos con solución salina al 0.9% en concentraciones de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  mol/L. El experimento se realizó por 5 días y para la fuerza ortodóncica; se hicieron dos orificios en dos incisivos maxilares, les colocaron un resorte de acero inoxidable

para aplicar 20 g de fuerza únicamente al iniciar el tratamiento; las mediciones, se tomaron medidas al inicio y al quinto día del experimento con un calibrador de mesial a mesial de cada incisivo; a partir de esto se concluyó que una producción aumentada de NO a partir de la administración de NLA, genera mayor OTM, sin embargo el efecto de NLA funciona en dosis muy elevadas, por otra parte; la inhibición de NO por la administración elevada de L-NAME, genera menos OTM, no obstante, durante los 5 días de experimento no tuvo resultados significativos. (26)

Hayashi y cols<sup>(25)</sup>, para determinar el papel del NO durante el OTM, administraron inhibidores del NO (L-NAME 1 mg/mL y 10 mg/mL, L-NIL 1 mg/mL y 10 mg/mL) en 22 ratas macho Wistar de 9 semanas; para la fuerza ortodóncica se realizó expansión de los primeros molares superiores con alambre de 0.012 niti con una fuerza de 165 mili newtons por lado por 21 días. Se realizó a boca dividida, tomando como control el lado derecho con inyecciones de solución salina y el lado izquierdo como experimental. Se tomaron medidas del OTM al 0, 1, 3, 7, 10, 14, 17 y 21 días con un calibrador inicial y posterior al aplicar la fuerza, tomando como referencia las cúspides mesiopalatinas de los primeros molares; obtuvieron que los animales tratados con L-NAME al 1 mg/mL tuvieron una reducción significativa del movimiento en el día 14, 17 y 21, por otra parte, los animales tratados con L-NAME no mostraron diferencias en el OTM a comparación con el grupo control. (25)

Amir Mohammadi y Ramin Azar<sup>(27)</sup>, realizaron un estudio para evaluar los efectos de la L-Arginina en la dieta y su relación con el OTM; para esto estudiaron 36 ratas macho Wistar por 12 días, fueron separadas de forma aleatoria en dos grupos (control, experimental); ambos grupos recibieron agua de beber *ad libitum* desde durante todo tratamiento; al grupo control únicamente recibía agua y el experimental agua+L-Arginina (2%) seis días antes a la colocación del aparato ortodóncico; al séptimo día se colocó un coil entre los incisivos centrales superiores y se aplicó una fuerza única recíproca de 30 g en ambos grupos. Para medir el OTM se tomaron medidas de los bordes mesioincisales de cada incisivo con un calibrador; la cuantificación para los osteoclastos se realizó por duplicado, las 12 premaxilas fueron seccionadas y teñidas con tinción hematoxilina-eosina en las superficies distal y mesial (20 mm<sup>2</sup>) y fueron observadas con microscopio de luz. En sus resultados obtuvieron que el grupo tratado con L-Arginina tuvo un OTM estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), de igual forma hubo un aumento significativo en el número de osteoclastos ( $p < 0.05$ ).<sup>(27)</sup>

Dorri Nilforoushan<sup>(28)</sup>, creía que la remodelación ósea durante el OTM se da a partir de la expresión de las isoformas NOS en el lado de tensión y compresión, es por esto que realizó una investigación a boca dividida (control: izquierdo / experimental: derecho) en 22 ratas macho Sprague Dawley; a las cuales se les aplicó con un coil fuerza constante de 10 grf Sentalloy desde el primer molar superior al incisivo por 3 (n=10) y 24 (n=12) horas, posterior a este tiempo las ratas fueron sacrificadas para realizar inmunohistoquímica e identificar la presencia de osteoclastos en las raíces distopalatales con tinción fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP). Dentro de sus resultados obtuvieron expresión de las tres isoformas de NOS y respuesta por parte de osteoclastos y osteocitos.<sup>(28)</sup>

Mirhashemi y cols<sup>(15)</sup>, realizaron un estudio en 45 ratas macho Wistar divididas en tres grupos (n=15); el primero y el segundo grupo recibieron inyecciones intraperitoneales de tadalafilo y sildenafil (10 mg/kg); los cuales son inhibidores de la fosfodiesterasa en la vía NO-cGMP durante el OTM y el tercer grupo recibió solución salina; con la finalidad de asociar la relación de esta vía durante el tratamiento de ortodoncia. Para la colocación el aparato ortodóncico, se colocó un coil cerrado de NiTi (9 mm) del molar superior izquierdo al incisivo con la finalidad de mesializar este sector por 21 días, la medición del OTM se realizó por duplicado con un calibrador previo al retiro del aparato ortodóncico; en sus resultados no obtuvieron diferencias significativas del OTM en ningún grupo (P=0.14); concluyendo que estos inhibidores no interfieren con el remodelado óseo durante el OTM. <sup>(15)</sup>

Shanfeld y cols<sup>(29)</sup>, investigaron el efecto en los niveles de cAMP, cGMP, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> a partir de la aplicación de una fuerza mecánica en dientes; para esto realizaron un estudio a boca dividida de forma aleatoria en 27 gatas hembra divididas en siete grupos (n=3-5) a las cuales se les colocaron 80 g de fuerza con un coil (7 mm) desde los caninos a premolares (maxilar y mandíbula) por 0, 1, 2, 7, 14, 21 y 28 días. Las gatas fueron sacrificadas después de esos tiempos y se obtuvieron las muestras del hueso alveolar de los caninos que fueron conservadas en nitrógeno líquido. El análisis se realizó por radioinmunoensayo; no obtuvieron cambios significativos en cAMP, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> y en cGMP hubo una diferencia entre el lado de control y experimental de p<0.03. <sup>(29)</sup>

## Capítulo IV: Metodología y Análisis

La selección de la información recopilada se realizó de la siguiente manera:

### Instrumentos utilizados

Se utilizaron buscadores científicos y repositorios como Pubmed, SciELO, NCBI, de revistas como JCO, AJO-DO y búsqueda manual. De igual forma se consultaron libros de fisiología, ortodoncia y bioquímica.



### Estrategias

Se realizó la recopilación de literatura nacional e internacional sin restricción de tiempo, con información enfocada en el óxido nítrico, L-Arginina, ligamento periodontal (LPD) y ortodoncia acelerada y donde se incluyeron; protocolos de investigación, documentos académicos, estudios animales, estudios en modelos celulares, artículos originales y ensayos clínicos controlados que evaluaron el funcionamiento del óxido nítrico y L-Arginina dentro de la remodelación ósea y ligamento periodontal, se utilizaron palabras claves en inglés como “L-Arginine and orthodontics”, “bone metabolism and nitric oxide”, “nitric oxide synthase and bone”, “nitric oxide and tension-compression theory”, “nitric oxide and accelerated orthodontics”.

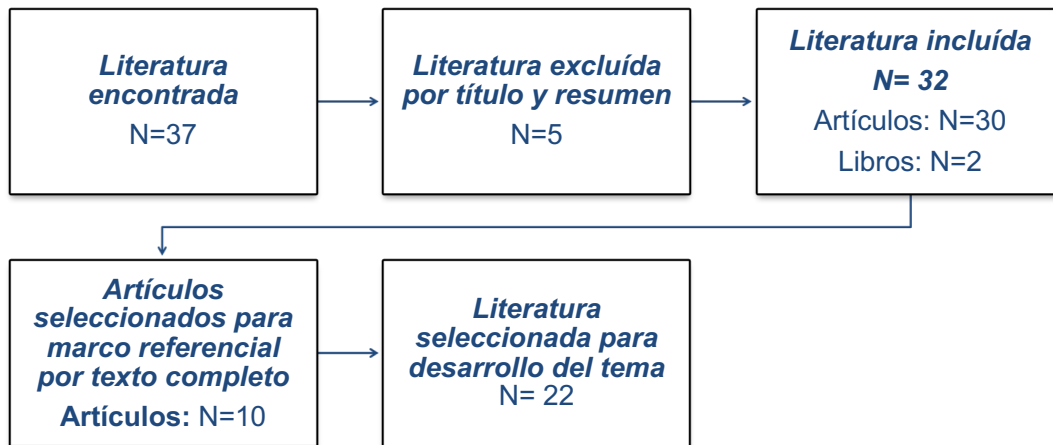
La recopilación de los datos para la investigación, se utilizaron los siguientes criterios selección:

Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none"><li>- Estudios en modelos murinos</li><li>- Estudios sobre técnicas de ortodoncia acelerada</li><li>- Artículos de revisión narrativa, sistemática y meta análisis</li><li>- Protocolos experimentales donde utilicen L-Arginina u óxido nítrico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Literatura de fuentes no confiables</li><li>- Publicaciones en algún idioma que no sea español o inglés</li><li>- Estudios donde no se describa el método, técnica, tiempo de administración o dosis administrada</li><li>- Artículos con metodología poco específica</li></ul>

### Resultado del análisis

Se revisaron más de 100 artículos, de los cuales se utilizaron 30 artículos y 2 libros; en la búsqueda se incluyeron revisiones de literatura, revistas y journals

internacionales, no hubo limitaciones en cuanto a las revistas consultadas, se procede al análisis de la información y se obtiene lo siguiente:



Debido a falta de claridad en su metodología, algunos artículos fueron excluidos y en cuanto a los libros, se consultaron como parte de literatura.

#### Diseño de estudio

- Restrospectivo, por la medición del fenómeno de tiempo
- Observacional, por que el investigador no interviene en las variables
- Descriptivo, por que se estudia el efecto de un fenómeno

## Capítulo V: Discusión y Conclusión

El OTM ocurre a través del complejo dentoalveolar, desencadena fenómenos sinérgicos físicos y biológicos como la remodelación de los tejidos circundantes. La fuerza ortodóncica responsable del movimiento dental, se relaciona con tres principios básicos: magnitud de fuerza, tiempo de aplicación y dirección de la fuerza, esto desencadena cascadas de señalización que permiten el inicio de la remodelación ósea y finalmente la migración dental; por otra parte, algunos autores como Li, Jacox y cols, explican que el OTM se da a partir de la remodelación de las fibras del LPD (0.15-0.38 mm) y células presentes en este espacio como fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos, las cuales son células formadoras derivadas del linaje mesenquimal, células resortivas derivadas del linaje hematopoyético-monocítico como osteoclastos y cementoclastos y células de defensa como macrófagos y linfocitos; siendo los osteoblastos y osteoclastos las principales células para la regulación de la homeostasis y correcta función del hueso alveolar.<sup>(4)</sup>

La remodelación ósea, es dependiente de dos tipos celulares: osteoblastos, responsables de la formación ósea y osteoclastos, responsables de la resorción ósea; Sakhr A. Murshid menciona que durante el tratamiento de ortodoncia, la fuerza aplicada al diente induce una presión al hueso alveolar circundante, lo cual origina una respuesta celular local y como resultado, la migración dental a partir del remodelado óseo.<sup>(30)</sup>

En el modelo ortodóncico del remodelado óseo, la resorción ósea se da en la parte del hueso alveolar que recibe la presión directa, por el contrario; la aposición ósea ocurre en el lado donde las fibras del LPD quedan en tensión. Es importante destacar que para que este proceso se realice de forma satisfactoria, debe de existir un balance entre la función de los tipos celulares mencionados anteriormente, sin embargo algunos autores mencionan un tercer tipo celular involucrado en el remodelado óseo, estos son los osteocitos; células derivadas de los osteoblastos que al realizar su diferenciación final, quedan atrapados en la matriz mineralizada del hueso.<sup>(18,30)</sup>

### **NO**

El NO ha demostrado estar presente en múltiples funciones fisiológicas; entre ellas destaca la variedad de sus efectos en el remodelado óseo, el cual se relaciona con la cantidad de NO presente en el organismo, tipo de hueso y si existe o no presión o tensión involucrada; Sunil J. Wimalawansa<sup>(13)</sup>, menciona que en dosis intermedias, origina aposición ósea y promueve la diferenciación de osteoblastos, sin embargo, a pesar de que este modelo de acción para el NO es el comunmente descrito, solo se ha visto relacionado en huesos largos que no se encuentren sometidos a fuerzas mecánicas; por otra parte, Mirhashemi y cols<sup>(15)</sup>, refieren que en un modelo (OTM) bajo un estímulo mecánico / inflamatorio la liberación de NO se encuentra relacionada con el LPD, ya que sus células (fibroblastos) son capaces de percibir la fuerza y producir el remodelado óseo.<sup>(13)(15)(Tabla 1)</sup>

Shirazi y cols<sup>(23)</sup>, Nilforoushan y cols<sup>(17)</sup>, refieren que el NO puede ser estimulado a partir de precursores, por ejemplo, la L-Arginina; en su estudio realizado en ratas obtuvieron que los grupos tratados con L-Arginina a partir de inyecciones subperiósticas, tuvieron un mayor OTM; sus resultados muestran que durante la primera fase del tratamiento, ocurre una compresión de las fibras del LPD, lo cual genera una remodelación y movimiento rápido del órgano dental, en la segunda fase (2-5 días), este movimiento se disminuye, sin embargo, durante este periodo se observa una mayor producción de osteoblastos y osteoclastos (control:  $1.84 \pm 0.12$  / L-Arginina:  $16.32 \pm 1.03$   $p < .001$ ) y a partir del sexto día, ocurre un movimiento acelerado con una remodelación ósea aumentada.<sup>(17)(23)</sup> De igual forma, Mirhashemi y cols también reportan inhibición en la diferenciación y crecimiento de los osteoblastos al aumentar la producción de NO.<sup>(15)(Tabla 1)</sup> No obstante, los resultados obtenidos por Akin, Gurton y Olmez<sup>(26)</sup>, muestran que la síntesis de NO puede ser inducida por osteoblastos y osteocitos debido a un estrés mecánico (OTM), siendo los osteocitos los primeros responsables de este aumento en la síntesis del NO y generando un crecimiento en el número de los osteoclastos; lo que sugiere que son los principales receptores y efectores de la respuesta ósea ante el estrés mecánico.<sup>(26)</sup> Es importante mencionar, que no existe un consenso con respecto al tipo celular que esta principalmente involucrado en el remodelado óseo; tanto fibroblastos, osteocitos, osteoblastos y osteoclastos participan en este proceso, sin embargo, independientemente del tipo celular, las investigaciones coinciden en que el NO es capaz de acelerar el OTM a partir de un estímulo mecánico sobre estos tipos celulares.

Por otra parte, otros autores como Hayashi y cols<sup>(25)</sup>, mencionan que la producción de NO es necesaria para que el LPD responda ante un estímulo mecánico (OTM), de igual forma, Shirazi y cols<sup>(23)</sup>, coinciden que el OTM actúa como un estímulo para los fibroblastos del LPD, los cuales a partir de esto producen mayor NO, resultados concordantes con las investigaciones de Nilforoushan y cols.<sup>(17)</sup> Con base en lo anterior, podemos sugerir que el remodelado óseo pudiera estar relacionado con una respuesta inicial de los fibroblastos y células del LPD a través de aumentar el NO lo que culmina en la regulación de las células óseas efectoras y aceleración del OTM. (Tabla 1)

Para dilucidar como se regulan estos tipos celulares en el OTM a partir de la expresión del NO, algunos investigadores como Amir Mohammadi y Ramin Azar<sup>(27)</sup>, han administrado precursores del NO (L-Arginina al 2%) para evaluar su efecto sobre el remodelado óseo ortodónico, ellos demostraron que el número de osteoclastos durante la aplicación de una fuerza ortodónica, es mayor cuando existe dicha administración ( $p < 0.05$ ) a comparación del grupo control, además; evidenciaron que el OTM en el grupo experimental fue 1.6 veces más rápido ( $p < 0.001$ ) en comparación al grupo control; con esto podemos considerar que el NO aumenta el número de osteoclastos en el lado de compresión y origina aceleración en el OTM a partir de un aumento en la resorción ósea; resultados concordantes con las investigaciones de Akin, Gurton y Olmez.<sup>(26,27)(Tabla 1)</sup>



Título	Autor y año	Estímulo	Célula	Isoforma
Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats	Hayashi y cols, 2002 <sup>(25)</sup>	Fuerza ortodóncica	Células del LPD	eNOS nNOS
Orthodontic Force Stimulates eNOS and iNOS in Rat Osteocytes	S.D Tan y cols, 2009 <sup>(16)</sup>	Fuerza ortodóncica	Osteocitos	eNOS iNOS
Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats	Akin, Gurton y Olmez, 2004 <sup>(26)</sup>	Fuerza ortodóncica	Osteoclastos Osteocitos	No evaluado
Expression of Nitric Oxide Synthases in Orthodontic Tooth Movement	Nilforoushan y Manolson, 2009 <sup>(17)</sup>	Fuerza ortodóncica	Osteoclastos Osteoblastos Células OTM	iNOS eNOS nNOS
		Presión hidráulica	Fibroblastos Células LPD	
The Role of Nitric Oxide in Orthodontic Tooth Movement in Rats	Shirazi y cols, 2002 <sup>(23)</sup>	Fuerza ortodóncica	Fibroblastos Osteoclastos Osteoblastos Células LPD	No evaluado
Effect of nitric oxide (NO) on orthodontic tooth movement in rats	Arvind Kenneth Vakani, 2016 <sup>(12)</sup>	Fuerza ortodóncica	Células del LPD Osteocitos	
Effects of dietary L-arginine on orthodontic tooth movement in rats	Amir Mohammadi y Ramin Azar, 2011 <sup>(27)</sup>	Fuerza ortodóncica	Osteoclastos	No evaluado
Involvement of nitric oxide in osteoclast formation and orthodontic tooth movement	Nilforoushan, 2009 <sup>(28)</sup>	Fuerza ortodóncica	Células endoteliales Osteoclastos	eNOS nNOS
Assessment of the Role of NO-cGMP Pathway in Orthodontic Tooth Movement Using PDE5 Inhibitors: An Animal Study.	Mirhashemi y cols, 2016 <sup>(15)</sup>	Fuerza ortodóncica	Osteoclastos	No evaluado
Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: A Cross-Sectional Study	D'Atillio y cols, 2004 <sup>(31)</sup>	Fuerza ortodóncica	Células del LPD	eNOS iNOS

Tabla 1: Células mecanosensitivas a NO a partir de diferentes estímulos

### Óxido nítrico sintasa (NOS)

El NO es sintetizado a partir de tres isoformas de sintasas: eNOS, iNOS y nNOS, al utilizar como sustrato la L-Arginina; sin embargo es incierto cuales participan en el OT. Hayashi y cols<sup>(25)</sup>, sugieren que solo las NOS constitutivas (eNOS-nNOS) se encuentran involucradas en la respuesta del LPD ante una fuerza ortodóncica y que eNOS es la principal enzima reguladora de la liberación de NO; por otra parte, Nilforoushan y Manolson<sup>(17)</sup>, demostraron en fases iniciales del tratamiento (3 horas) que existe mayor expresión de las tres isoformas de NOS en el lado de tensión posterior a la aplicación de una fuerza ortodóncica, con excepción de nNOS que se expresó en ambos lados (tensión y compresión); principalmente en etapas tempranas del tratamiento.<sup>(17)(25)</sup> Resultados coincidentes con los obtenidos por Dorrin Nilforoushan<sup>(28)</sup>, en los cuales reporta mayor expresión de nNOS en el lado de tensión y estímulo de eNOS principalmente en osteoclastos y células endoteliales.<sup>(28)</sup> (Tabla 2)

Título	Autor y año	Estímulo	Sintasa responsable	Presente en
Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats	Hayashi y cols, 2002 <sup>(25)</sup>	Fuerza ortodóncica	eNOS nNOS	No evaluado
Orthodontic Force Stimulates eNOS and iNOS in Rat Osteocytes	S.D Tan y cols, 2009 <sup>(16)</sup>	Fuerza ortodóncica	eNOS iNOS	Tensión Compresión
Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats	Akin, Gurton y Olmez, 2004 <sup>(26)</sup>	Fuerza ortodóncica	No evaluado	Compresión
Expression of Nitric Oxide Synthases in Orthodontic Tooth Movement	Nilforoushan y Manolson, 2009 <sup>(17)</sup>	Estrés mecánico	iNOS, eNOS, nNOS	Tensión
		Presión hidráulica	nNOS	Tensión y compresión
Effect of nitric oxide (NO) on orthodontic tooth movement in rats	Arvind Kenneth Vakani, 2016 <sup>(12)</sup>	Fuerza ortodóncica	iNOS, eNOS, nNOS	No evaluado
Effects of dietary L-arginine on orthodontic tooth movement in rats	Amir Mohammadi y Ramin Azar, 2011 <sup>(27)</sup>	Fuerza ortodóncica	No evaluado	Compresión
Involvement of nitric oxide in osteoclast formation and orthodontic tooth movement	Nilforoushan, 2009 <sup>(28)</sup>	Fuerza ortodóncica	iNOS	Compresión
			nNOS	Tensión
			eNOS	Tensión
Gingival Endothelial and Inducible Nitric Oxide Synthase Levels During Orthodontic Treatment: A Cross-Sectional Study	D'Atillio y cols, 2004 <sup>(31)</sup>	Fuerza ortodóncica	eNOS iNOS	Compresión

Tabla 2: Expresión de la NOS a partir de diferentes estímulos en relación a la teoría tensión-compresión

S.D Tan y cols<sup>(16)</sup>, coinciden que eNOS es la isoforma predominante en el remodelado óseo y además reportan que ante un estímulo mecánico produce NO en pequeñas cantidades y que la forma no constitutiva de NOS (iNOS), únicamente se observa en condiciones inflamatorias, también realizaron investigaciones basados en la teoría de presión-compresión del OTM donde obtuvieron que en el lado de tensión, la isoformas eNOS tuvo un aumento a partir de las 24 horas e iNOS demostró en el lado de compresión un aumento significativo después de 6 horas; resultados similares a los obtenidos en las investigaciones de Dorrin Nilforoushan<sup>(28)</sup> donde concluye que la expresión de iNOS y nNOS aumentan en el lado de tensión entre las 3 y 24 horas posterior al aplicar la fuerza ortodóncica.<sup>(16)(28)</sup> Otros investigadores como D'Atillio y cols<sup>(31)</sup>, han reportado un aumento en el LPD de eNOS e iNOS como consecuencia al estímulo inflamatorio ocasionado por la fuerza ortodóncica.<sup>(31)(Tabla 2)</sup> La literatura es diversa y por lo tanto poco concluyente con respecto a la expresión de las sintasas durante el OTM pero la mayoría de los estudios sugieren que en el lado de tensión existe mayor expresión de eNOS debido a la remodelación del LPD y en el de compresión iNOS y nNOS a partir del estímulo

inflamatorio, no obstante las tres isoformas se encuentran presentes durante este proceso.

#### *NO - Dosis dependiente*

A lo largo de los años el efecto del NO en el sistema esquelético ha sido controversial debido a que según su expresión (alta o baja) va a depender su efecto biológico; es por esto que cuando se habla de la intervención del NO durante el remodelado óseo se considera que tiene un “efecto bifásico”. Arvind Kenneth Vakani<sup>(12)</sup>, enfatiza este efecto bifásico en el remodelado óseo por los resultados obtenidos en sus investigaciones, en donde administró el inhibidor L-NAME durante el tratamiento ortodóncico y obtuvo una disminución del OTM de hasta 0.2 mm menos a comparación del grupo control. ( $p < 0.0001$ ).<sup>(12)</sup> No obstante, Nilforoushan y Manolson<sup>(17)</sup>, refieren que al disminuir el NO a partir de inhibidores del mismo (L-NAME, L-NIL) no hubo diferencias significativas en el OTM entre uno y otro, sin embargo, la administración de L-NAME sí presentó una pequeña disminución en el OTM; resultados similares a los de Hayashi y cols<sup>(25)</sup>, quienes obtuvieron los mismos resultados al inhibir el NO.<sup>(17)(25)</sup>

Mirhashemi y cols<sup>(15)</sup>, reportan que a partir del NO en altas concentraciones existe una inhibición del crecimiento y diferenciación de osteoblastos originando mayor aposición ósea y por ende menor OTM y Shirazi y cols<sup>(23)</sup>, sugieren que una producción aumentada de NO origina mayor OTM debido a un aumento en la cantidad de osteoclastos en el grupo experimental (L-Arginina) a comparación de los grupos control (solución salina, L-NAME) ( $p < .001$ ).<sup>(15)(23)(Tabla 3)</sup> Resultados similares a los reportados por Amir Mohammadi<sup>(27)</sup>, quien obtuvo mayor movimiento y número de osteoclastos en el lado de compresión en el grupo experimental (L-Arginina 2%), por otra parte, S.D Tan y cols<sup>(16)</sup>, mencionan que en el lado de compresión posterior a 6 horas de haber aplicado la fuerza hay mayor cantidad de NO e iNOS y que a partir de esto ocurre una resorción ósea mediada por inflamación con mayor OTM, resultados similares a las investigaciones de Akin, Gurton y Olmez<sup>(26)</sup>; quienes administraron un precursor de NOS (NLA) en sus investigaciones obtuvieron mayor OTM al aumentar la producción de NO y en los grupos donde administraron el inhibidor L-NAME hubo menor OTM.<sup>(Tabla 3)</sup>

A pesar de lo anterior, existe gran controversia sobre la intervención del NO durante el OTM o el remodelado óseo; no se ha descubierto con certeza que isoformas se encuentran involucradas debido a que son pocas las investigaciones enfocadas en el NO y OTM, aun así, los estudios revisados concluyen que sí se encuentra relacionado y que es capaz de estimular a las células responsables del movimiento y modificar la respuesta del organismo ante dicho estrés mecánico originado por la fuerza ortodóncica.

<b>Autor</b>	<b>Estímulo</b>	<b>NO ↑</b>	<b>NO ↓</b>
Mirhashemi y cols, 2016 <sup>(15)</sup>	Fuerza ortodoncica	No evaluado	No interfiere
Akin, Gurton y Olmez, 2004 <sup>(26)</sup>	Fuerza ortodoncica	Aumenta OTM	Disminuye OTM
S.D Tan y cols, 2009 <sup>(16)</sup>	Fuerza ortodoncica	Aumenta OTM	No evaluado
Nilforoushan y Manolson, 2009 <sup>(17)</sup>	Fuerza ortodoncica	No evaluado	Disminuye OTM
Shirazi y cols, 2002 <sup>(23)</sup>	Fuerza ortodoncica	Aumenta OTM	Disminuye OTM
Arvind Kenneth Vakani, 2016 <sup>(12)</sup>	Fuerza ortodoncica	No evaluado	Disminuye OTM
Hayashi y cols, 2002 <sup>(25)</sup>	Fuerza ortodoncica	No evaluado	Disminuye OTM
Amir Mohammadi y Ramin Azar, 2011 <sup>(27)</sup>	Fuerza ortodoncica	Aumenta OTM	No evaluado

Tabla 3: Efecto bifásico del NO según su concentración y a partir de un estímulo

### *NO y cGMP*

El cGMP, es un segundo mensajero en el remodelado óseo, sin embargo; su participación en el metabolismo de tejidos mineralizados es algo incierto; Mirhashemi y cols<sup>(15)</sup>, mencionan que el NO afecta la resorción ósea por un mecanismo independiente de cGMP, sin embargo, otros refieren lo contrario así como Shanfeld y cols<sup>(29)</sup> quienes reportan que no existe un aumento significativo en el cGMP durante el OTM, resultados contrastantes con las investigaciones de Yaroslavski y cols <sup>(32)</sup> donde mencionan que ambos (NO, cGMP) interfieren en el remodelado óseo por una regulación directa de los osteoclastos.<sup>(15)(29)(32)</sup>

En contribución a lo anterior, Arvind Kenneth Vakani<sup>(12)</sup>, reportó en sus estudios un aumento de cGMP al existir altas concentraciones de NO, resultados similares a los obtenidos por Shirazi y cols<sup>(23)</sup> quienes refieren que el NO aumenta la producción de cGMP a partir de una mayor estimulación de la GC en el LPD. Ambos autores sugieren que los fibroblastos del LPD al recibir la fuerza ortodoncica producen mayor cantidad de NO, lo cual a su vez activa la GC y por ende un aumento en el cGMP; el cual es responsable de mediar la respuesta de los osteoblastos ante el NO, además de esto, reportan que es capaz de difundirse hacia la pulpa dental y hueso alveolar, originando cambios en el tono vascular y cambios en la diferenciación de osteoclastos respectivamente, resultados que coinciden con los de D'Atillio y cols.<sup>(31)</sup> A partir de esto, podemos sugerir que es probable que la estimulación del NO se de a apartir de una vía dependiendo de cGMP, sin embargo se necesita más investigación para concluir en específico cual es la vía involucrada, no obstante, la mayoría de las investigaciones coinciden que los principales involucrados en el OTM son los fibroblastos y células del LPD.

### Conclusiones

1.- Al aumentar el NO, se estimula el cGMP y a su vez aumentan células presentes en el parodonto como fibroblastos del LPD, osteoblastos y osteoclastos, todas responsables del OTM a partir de su remodelación

2.- El efecto del NO en el remodelado óseo, depende de la dosis administrada; en cuanto al remodelado óseo ortodoncico, el NO en concentraciones elevadas acelera el OTM y en menor concentración lo disminuye, a pesar de esto, debe de existir una administración controlada ya que el NO también es una molécula de señalización del sistema cardiovascular, inmune y nervioso; si su administración no es regulada, puede llegar a ocasionar efectos negativos en el organismo

3.- La iNOS se encuentra principalmente en el lado de compresión y eNOS en el lado de tensión; en cuanto nNOS se ha reportado en etapas iniciales del OTM

4.- El OTM, se da a partir de una remodelación ósea con un proceso de aposición y reabsorció, la fuerza ortodoncica aplicada promueve la producción de segundos mensajeros como el  $Ca^{2+}$  o cGMP; es por esto que se cree que al alterar su producción puede repercutir de forma directa en el movimiento y originar una aceleración del OTM

Por otra parte, es importante mencionar que se realizaron estudios preliminares no reportados por el investigador en el laboratorio multidisciplinario de la FEBUAP, a partir de los resultados obtenidos se sugiere continuar con los estudios experimentales para determinar la participación del óxido nítrico en el movimiento dental ortodoncico y llegar a una conclusión.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Aristizábal-P JF. Accelerated orthodontics and express transit orthodontics (ETO), a contemporary concept of high efficiency. *Rev CES Odontol.* 2014;27(1):56–73.
2. Andrade-Jr I, Dos Santos-Sousa AB, Gonçalves-da Silva G. New therapeutic modalities to modulate orthodontic tooth movement. *Dental Press J Orthod.* 2014;19(6):123–33.
3. Huang H, Williams RC, Kyrkanides S. Accelerated Orthodontic Tooth Movement: Molecular Mechanisms. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;146(5):620–32.
4. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(4):207–14.
5. Shenava S, Nayak UK, Bhaskar V, Nayak A. Accelerated Orthodontics – A Review. *Int J Sci Study.* 2014;1(5):35–9.
6. Robles Andrade MS, Guerrero Sierra C, Hernández Hernández C. Ortodoncia acelerada periodontalmente : Fundamentos biológicos y técnicas quirúrgicas. *Rev Mex Periodontol.* 2011;2(1):12–6.
7. Martínez-Agustino, Sánchez de Medina F. Arginina , óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharmaceutica.* 2004;45(4):303–17.
8. Gorocica Rosete P, Chávez Sánchez R, Lascurain Ledesma R, Espinosa Mancilla B, Zenteno Galindo E. Óxido nítrico, una molécula multifuncional. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir Mex.* 1999;12(4):300–4.
9. Filgueira L. Osteoclast differentiation and function. *Bone Cancer.* First edit. 2010;01(01):59–66.
10. Henry Y, Ducrocq C, Drapier J-C, Servent D, Pellat C, Guissani A. Nitric Oxide, a biological effector. Electron paramagnetic resonance detection of nitrosyl-iron-protein complexes in whole cells. *Eur Biophys J.* 1991;20(1):1–15.
11. WU G, Morris Jr SM. Arginine metabolism : Nitric oxide and beyond. *Biochem Journal.* 1998;336:1–17.
12. Vakani AK. Effect of nitric oxide (NO) on orthodontic tooth movement in rats. University of Florida; 2003.
13. Wimalawansa SJ. Nitric oxide and bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192(Skeletal Biology and Medicine):394–406.
14. Marletta MA. Nitric Oxide Synthase Structure and Mechanism. *J Biol Chem.* 1993;268(17):12231–4.
15. Hossein Mirhashemi A, Sadegh Ahmad Akhoundi M, Ghazanfari R, Etemad-Moghadam S, Alaeddini M, Khorshidian A, et al. Assessment of the Role of NO-cGMP Pathway in Orthodontic Tooth Movement Using PDE5 Inhibitors: An Animal Study. *J Dent.* 2016;13(6):388–93.
16. Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, Van Rheden RE, Bronckers ALJJ, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes. *J Dent Res.* 2009;88(3):255–60.
17. Nilforoushan D, Manolson MF. Expression of nitric oxide synthases in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2009;79(3):502–8.
18. Vellini-Ferreira F. Ortodoncia : Diagnóstico y planificación clínica. 4ta Edició.

- Latinoamérica AM, editor. São Paulo Brasil; 2002. 482 p.
19. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM, Ackerman JL. Ortodoncia Contemporánea. 5ta Edició. Elsevier, editor. España; 2013. 770 p.
  20. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of Tooth Movement During Orthodontic Treatment - A Frontier In Orthodontics. *Prog Orthod.* 2013;14(42):1–8.
  21. Vargas del Valle P, Piñeiro Becerra M, Palomino Montenegro H, Torres-Quintana M. Factores modificantes del movimiento dentario ortodóncico. *Av Odontoestomatol.* 2010;26(1):45–53.
  22. Mata C, Martínez S, Olivia M, Leyva S, Carmen M, Nieto G, et al. El óxido nítrico : Una molécula biológica llena de contrastes. *Acta Univ.* 2010;20(3):1–11.
  23. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour A-R. The Role of Nitric Oxide in Orthodontic Tooth Movement in Rats. *Angle Orthod.* 2002;72(3):211–5.
  24. Díaz Díaz RM, Mejía Medrano SJ, Huerta de la Mora OJ, Huerta Acha EA. Óxido Nítrico: La Diversidad De Sus Efectos Sistémicos. *Scem.* 2009;12:35–8.
  25. Hayashi K, Igarashi K, Miyoshi K, Shinoda H, Mitani H. Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2002;122(3):306–9.
  26. Akin E, Gurton AU, Ölmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;126(5):608–14.
  27. Mohammadi A, Azar R. Effects of dietary L-arginine on orthodontic tooth movement in rats. *African J Biotechnol.* 2011;11(1):191–7.
  28. Nilforoushan D. Involvement of nitric oxide in osteoclast formation and orthodontic tooth movement. *ProQuest Dissertations and Theses.* University of Toronto; 2009.
  29. Shanfeld J, Jones JL, Laster L, Davidovitch Z. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement I. Cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1986;90(2):139–48.
  30. Murshid SA. The role of osteocytes during experimental orthodontic tooth movement: A review. *Arch Oral Biol [Internet].* 2017;73(Jan):25–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.09.001>
  31. D'Attilio M, Di Maio F, D'Arcangela C, Filippi MR, Felaco M, Lohinai Z, et al. Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: A cross-sectional study. *Angle Orthod.* 2004;74(6):851–8.
  32. Yaroslavskiy BB, Li Y, Ferguson DJP, Kalla SE, Oakley JI, Blair HC. Autocrine and paracrine nitric oxide regulate attachment of human osteoclasts. *J Cell Biochem.* 2004;91(5):962–72.