



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto de la prednisona en la magnitud del movimiento  
dentario ortodóntico en ratas**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con  
mención en Farmacología Experimental

**AUTOR**

Eliberto RUIZ RAMIREZ

**ASESOR**

Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Ruiz E. Efecto de la prednisona en la magnitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas. [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2017.

---

7001



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
 Universidad del Perú. Decana de América  
 Facultad de Farmacia y Bioquímica  
 UNIDAD DE POSGRADO



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR  
 AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN FARMACOLOGÍA  
 EXPERIMENTAL**

468

Siendo las **13:00 hrs. del 17 de agosto de 2017** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador y Calificador de tesis, presidido por la Dra. Gladys Constanza Arias Arroyo e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor), Dr. Yovani Martin Condorhuamán Figueroa, Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate y la Dra. Karim Lizeth Jiménez Aliaga; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"EFECTO DE LA PREDNISONA EN LA MAGNITUD DEL MOVIMIENTO DENTARIO ORTODÓNTICO EN RATAS"** presentado por el Bachiller en Odontología **ELIBERTO RUIZ RAMIREZ**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado Examinador y Calificador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

*Dieciocho 18 Muy Bueno*

Luego, la Presidenta del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Bachiller en Odontología **ELIBERTO RUIZ RAMIREZ**, el Grado Académico de Magíster en **Farmacología con Mención en Farmacología Experimental**.

Siendo las *14:00* hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las *14:10* hrs. del 17 de agosto de 2017.

.....  
 Dra. Gladys Constanza Arias Arroyo (P.P., T.C.)  
 Presidenta

.....  
 Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P., T.C.)  
 Miembro - Asesor

.....  
 Dr. Yovani Martin Condorhuamán Figueroa (P. Aux., T.C.)  
 Miembro

.....  
 Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate (P. Asoc., T.C.)  
 Miembro

.....  
 Dra. Karim Lizeth Jiménez Aliaga (P. Aux., T.C.)  
 Miembro

Observaciones:

.....

**A Dios,**

Por guiarnos y colocar a gente tan maravillosa en nuestro  
camino.

**A mis padres, Ruth y Eliberto:**

Por el amor, el cariño y gracias por sembrar en mí los valores que siempre llevaré conmigo.

**A mis abuelos, María y Eliberto:**

Por el apoyo y fortaleza que me transmiten en cada palabra y abrazo.

**A Luis, Alejandra y Melissa:**

Por aguantar mis locuras y apoyarme en cada una de ellas.

**A la UNMSM:**

Por brindarme los mejores años de mi vida y permitirme seguir creciendo dentro de ella.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesor, Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, docente principal de la cátedra de Farmacología en la Facultad de Medicina Humana – UNMSM; por su amistad, asesoría y ejemplo en todo este largo camino que significó la maestría.

Al Dr. Victor Manuel Chumpitaz Cerrate, docente asociado de la cátedra de Farmacología en la Facultad de Odontología – UNMSM e Investigador Titular de la CSI-UNMSM, por su invaluable amistad, confianza y consejos, así como también por el apoyo brindado para la realización del presente trabajo.

A la Dra. Gladys Constanza Arias Arroyo, docente principal en la Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM, por las sugerencias en la redacción de la presente investigación.

A la Mg. Karim Lizeth Jiménez Aliaga, docente auxiliar en la Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM, por las sugerencias en la redacción de la presente investigación.

Al Mg. César Franco Quino, docente en la Facultad de Odontología – UNMSM, por su amistad, confianza y apoyo brindado durante el desarrollo de la presente investigación.



A la Mg. Martha Cecilia Rodríguez Vargas, docente auxiliar en la Facultad de Odontología – UNMSM, por sus consejos y apoyo incondicional en la realización del presente trabajo.

A los miembros del Jurado examinador y evaluador.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	14
ABSTRACT	15
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	16
1.1. Situación problemática	16
1.2. Formulación del problema	17
1.3. Hipótesis	18
1.3.1. Hipótesis general	18
1.3.2. Hipótesis específicas	18
1.4. Justificación	18
1.4.1. Justificación teórica	18
1.4.2. Justificación práctica	19
1.5. Objetivos de la investigación	20
1.5.1. Objetivo general	20
1.5.2. Objetivos específicos	20
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación	21

2.2. Antecedentes de investigación	23
2.3. Bases teóricas	28
2.3.1. Biología del movimiento dental ortodóntico	29
2.3.2. Citoquinas y movimiento dental	30
2.3.3. Quimiocinas y movimiento dental	31
2.3.4. Glucocorticoides	33
2.3.4.1. Farmacodinamia	34
2.3.4.2. Farmacocinética	36
2.3.4.3. Efectos de los glucocorticoides	37
2.3.4.4. Contraindicaciones	38
2.3.4.5. Efectos metabólicos	38
2.3.4.6. Glucocorticoides y marcadores de remodelado óseo	39
2.3.4.7. Prednisona	39
2.4. Definición de términos	40
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	41
3.1. Tipo de estudio	41
3.2. Diseño de investigación	41
3.3. Unidad de análisis	41
3.4. Población de estudio	41
3.5. Tamaño de la muestra	41

3.6. Selección de la muestra	41
3.7. Diseño experimental y métodos de obtención de datos	42
3.7.1. Tratamiento de los animales	42
3.7.2. Administración de prednisona	43
3.7.3. Obtención de las medidas interincisivas	43
3.7.4. Obtención de la muestra histológica	44
3.8. Consideraciones éticas	44
3.9. Análisis estadístico e interpretación de datos	45
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	46
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	51
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	56
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES	57
CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	63

## LISTA DE TABLAS

**Tabla 1:** Distancia Interincisiva promedio del grupo Control y Prednisona. 46

**Tabla 2.** Número de Osteoclastos en el grupo Control y Prednisona al 3º día de la colocación del aparato ortodóntico. 48

**Tabla 3.** Número de Osteoclastos en el grupo Control y Prednisona al 5º día de la colocación del aparato ortodóntico. 48

**Tabla 4.** Número de Osteoclastos en el grupo Control y Prednisona al 7º día de la colocación del aparato ortodóntico. 49

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Mecanismo de acción de los glucocorticoides. 36
- Figura 2.** Longitud de la distancia interincisiva a causa del movimiento dentario ortodóntico en ratas bajo aparatología ortodóntica tratadas con prednisona y sin tratamiento por días de evaluación. 47
- Figura 3.** Comparación histológica del número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de las ratas bajo aparatología ortodóntica tratadas con prednisona y sin tratamiento por días de evaluación. 49
- Figura 4.** Microfotografías de las muestras histológicas al 3º y 5º día de la colocación del aparato ortodóntico. 50

## **LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo 1:</b> Elaboración del alambre disyuntor.	64
<b>Anexo 2:</b> Anestesia general con pentobarbital sódico.	64
<b>Anexo 3:</b> Fresado de los incisivos	65
<b>Anexo 4:</b> Preparación culminada de las piezas dentarias.	65
<b>Anexo 5:</b> Grabado de los dientes.	66
<b>Anexo 6:</b> Colocación del aparato ortodóntico.	66
<b>Anexo 7:</b> Fijación del aparato ortodóntico con resina.	67
<b>Anexo 8:</b> Aparato ortodóntico colocado.	67
<b>Anexo 9:</b> Administración de prednisona.	68
<b>Anexo 10:</b> Medición de la distancia interincisiva.	68

## RESUMEN:

Las patologías alérgicas-inflamatorias que afectan a las vías aéreas, como el asma bronquial, son prevalentes en la actualidad tanto en niños como en pacientes adultos, dichas patologías en poblaciones jóvenes se relacionan en gran parte a problemas de maloclusión dentaria, por lo que los pacientes que reciben un tratamiento antiinflamatorio también pueden acudir al ortodoncista para solucionar su problema de apiñamiento dental y maloclusión dentaria. En la presente investigación se evaluó el efecto de la prednisona, glucocorticoide de acción intermedia, y su efecto en el movimiento dentario ortodóntico en ratas. Se utilizaron 20 ratas albinas machos Holtzman, a las cuales se les colocó un aparato ortodóntico disyuntor entre sus incisivos centrales superiores, luego fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos: Grupo control, el cual no recibió ningún tratamiento farmacológico y grupo experimental, al cual se le administró prednisona 5 días antes de la colocación del aparato ortodóntico, así como también en los días 1, 3, 5 y 7 de colocado dicho aparato. Se determinó la distancia interincisiva en los grupos experimental y control, así como también se realizó el conteo de osteoclastos en ambos grupos para evaluar la tasa de reabsorción ósea generada producto del movimiento inducido por el aparato ortodóntico. El grupo prednisona presentó menor distancia interincisiva en los días 1 y 7 de la medición con respecto al grupo control, en la evaluación del número de osteoclastos, el grupo prednisona presentó menor cantidad de osteoclastos en los días 3 y 5 con respecto al grupo control. La prednisona disminuyó el movimiento dentario en las primeras 24 horas y en el séptimo día de colocado la aparatología ortodóntica, no habiendo diferencias significativas al tercer y quinto día de evaluación.

**Palabras claves:** Prednisona, movimiento ortodóntico, distancia interincisiva, osteoclastos.



## **ABSTRACT:**

Allergic-inflammatory pathologies affecting the airways, such as bronchial asthma, are prevalent today in both children and adult patients. Those pathologies in young populations are largely related to dental malocclusion; consequently, patients receiving anti-inflammatory treatment may also go to the orthodontist to solve dental crowding problems and dental malocclusion. The aim of this investigation is to evaluate the effect of prednisone, an intermediate action glucocorticoid, and its effect on orthodontic tooth movement in rats. An orthodontic disjunctor was placed between the upper central incisors of twenty male albino Holtzman rats, then randomly divided into two groups: Control group, which received no pharmacological treatment and experimental group, to which Prednisone was given 5 days before orthodontic appliance placement, as well as on days 1, 3, 5 and 7 after the placement. The interincisive distance was determined in the experimental and control groups, as well as the osteoclast count in order to evaluate the rate of bone resorption generated by the movement induced by the orthodontic appliance. The prednisone group showed a smaller interincisive distance on days 1 and 7 of the measurement compared to the control group. In the evaluation of the osteoclast number, the prednisone group had a lower number on days 3 and 5 compared to the control group. Prednisone decreased tooth movement in the first 24 hours and on the seventh day of orthodontic appliance placement, with no significant differences on the third and fifth day of evaluation.

**Key words:** Prednisone, orthodontic movement, interincisive distance, osteoclast.

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Situación problemática.

Uno de los grandes problemas odontológicos que existen en la actualidad es la maloclusión dental. La ortodoncia se encarga de posicionar correctamente los dientes dentro de los maxilares, mediante la utilización de fuerzas externas generadas por alambres de acero, lo cual induce a un proceso inflamatorio para lograr su fin. La ortodoncia es probablemente la única especialidad de la odontología en la que se utiliza el proceso inflamatorio como un medio de resolución de problemas funcionales y estéticos (Brezniak & Wasserstein, 2002).

La reducción de la duración del tratamiento de ortodoncia, maximizando las respuestas biológicas es uno de los principales objetivos del tratamiento ortodóntico contemporáneo, pero la forma de lograr este objetivo es aún controversial. Existe un consenso general de que la tasa del movimiento de los dientes es controlado por la tasa de resorción ósea, que a su vez es controlado por la tasa de diferenciación y activación de los osteoclastos, los cuales pueden ser modificados con la utilización de algunos fármacos (Rozen, y otros, 2015). El ortodoncista debe explorar y determinar los efectos de cada uno de los medicamentos reportados y utilizar esta información como una herramienta útil para evaluar y predecir variables que pueden afectar los resultados del tratamiento (Vinod Krishnan, 2012).

Un grupo importante de medicamentos que consume la población para el tratamiento de diversas enfermedades, como las enfermedades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes, son los glucocorticoides (Vinod Krishnan, 2012). Por otro lado desde que las enfermedades alérgicas han afectado en mayor proporción a la población, se ha observado que la mayor causa de obstrucción nasal en niños y de problemas en la oclusión dentaria es el asma bronquial (Herrera & Rosas, 2009). Se ha reportado que los niños asmáticos tienen una mayor incidencia de caries dental y un pobre estado de salud periodontal, y que en los adultos asmáticos existe una mayor incidencia de inflamación periodontal en relación a los adultos no asmáticos, por lo cual habrá una mayor

pérdida de piezas dentarias en los pacientes con asma y una aparición de problemas de maloclusión dentaria en edades más tempranas. Sin embargo, existen muy pocas evidencias sobre la relación entre los fármacos utilizados para el tratamiento del asma, entre ellos los glucocorticoides, y su efecto sobre el movimiento dentario ortodóntico (Pereira, Da cunha, Machado, & Lacerda, 2012).

La iniciativa global para el asma (GINA) recomienda el uso de glucocorticoides para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, como el asma. La GINA también informa que dichos fármacos también podrían tener diversos efectos adversos, entre los cuales se encuentran los efectos sobre la fisiología ósea (HAN, y otros, 2009). Los pacientes asmáticos estarán bajo tratamiento con corticosteroides por largo tiempo. La actividad antiinflamatoria de los corticosteroides depende en el bloqueo indirecto de la fosfolipasa A2 y la supresión de la síntesis de ambas ciclooxigenasas COX -1 y COX-2, dando lugar a inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (Vinod Krishnan, 2012).

Por lo expuesto, podríamos aseverar que el tratamiento antiinflamatorio con corticoides podría darse de manera coadyuvante al tratamiento de ortodoncia en los casos de pacientes con alguna patología alérgica inflamatoria que presente maloclusión dental, pero tendríamos que tener en cuenta si dicho tratamiento farmacológico no altera el resultado esperado con la ortodoncia.

## **1.2. Formulación del problema.**

¿La administración de prednisona disminuye la magnitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas?

## **1.3. Hipótesis.**

### **1.3.1. Hipótesis general**

**H1:** La administración de prednisona disminuye significativamente la magnitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas.

**H0:** La administración de prednisona no disminuye significativamente la magnitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas.

### **1.3.2. Hipótesis específicas**

La prednisona disminuye la medida de la longitud del movimiento dental ortodóntico en ratas.

La prednisona disminuye el número de osteoclastos del hueso alveolar en el maxilar de ratas.

## **1.4. Justificación.**

### **1.4.1. Justificación teórica de la investigación.**

Los glucocorticoides son corticosteroides con efecto relativamente mayor sobre el metabolismo de carbohidratos y no sobre el de agua y electrolitos. Sin embargo, a pesar del nombre glucocorticoides, posee una amplia gama de efectos sobre muchas actividades metabólicas, entre ellas la actividad osteogénica y osteoblásticas (Kalant & Roschlau, 2002).

La remodelación ósea que se produce en el movimiento de ortodoncia es un proceso dinámico que requiere actividades celulares coordinados entre los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, con el fin de mantener la homeostasis del tejido mineral (Henriques, Lima, Borges, Trindade, & Tanaka, 2012). El movimiento del diente se caracteriza inicialmente por una inflamación aguda estéril, seguido por múltiples reacciones secuenciales en el ligamento periodontal en respuesta a las fuerzas biomecánicas (Henriques, Lima, Borges,

Trindade, & Tanaka, 2012). Los corticosteroides interfieren con el acoplamiento de la resorción y ciclo de deposición en el hueso normal, lo que se traduce en una reducción de la formación ósea y el aumento de la resorción ósea (Colin, Laurence, Douglas, Taverne, & Symons, 2000).

La evidencia indica que el efecto principal de los corticosteroides sobre el tejido óseo es la inhibición directa de la función osteoblástica y por lo tanto disminuye la formación ósea total. La disminución de la formación de hueso es debido a los niveles elevados de parathormona (PTH) causada por la inhibición de la absorción intestinal de calcio que es inducida por corticosteroides. Los corticosteroides aumentan la tasa de movimiento de los dientes, y puesto que disminuye la formación de hueso puede ser difícil en un paciente tratado con corticoides lograr la estabilidad del movimiento de los dientes y la estabilidad del tratamiento de ortodoncia en General (Zaib, Amin, Singh, Gupta, Jangral, & Jamwal, 2013).

Cuando se usan durante períodos más largos de tiempo, el efecto secundario principal es la osteoporosis. Se ha demostrado en modelos animales con este tipo de osteoporosis que la tasa de movimiento del diente activo es mayor, pero el movimiento del diente es menos estable ya que poco hueso está presente y no hay ninguna indicación de la formación de hueso (Zaib, Amin, Singh, Gupta, Jangral, & Jamwal, 2013).

#### **1.4.2. Justificación práctica de la investigación.**

Los corticoides, como la prednisona, pueden ser una opción terapéutica para los pacientes que presenten alguna patología alérgica inflamatoria (Han, Choi, Kim, Kang, Park, Lim, Seo & Choi, 2009) y que también acudan al ortodoncista por un problema de maloclusión dental (Herrera & Rosas, 2009).

Algunos estudios indican que la administración de corticoides disminuirían el movimiento dental ortodóntico, mientras que otros estudios indican que no se ve afectado el movimiento por dicho tratamiento farmacológico. Debido a esto, el presente trabajo buscó encontrar evidencia sobre el efecto de la prednisona en la magnitud del movimiento dentario, ya que la prednisona es uno de los

glucocorticoides que se administran de manera mas cotidiana para el tratamiento de diversos desórdenes inflamatorios, y sería propicio el conocimiento si es que este fármaco podría influenciar en la terapia de aparatología ortodóntica.

## **1.5. Objetivos de la investigación.**

### **1.5.1. Objetivo general**

Evaluar el efecto de la prednisona en relación a la magnitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas.

### **1.5.2. Objetivos específicos**

Determinar el efecto de la prednisona sobre la longitud del movimiento dentario ortodóntico en ratas.

Comparar histológicamente el número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de ratas tratadas con prednisona versus ratas sin tratamiento con prednisona bajo aparatología ortodóntica.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Marco Filosófico de la investigación

La investigación realizada es de tipo metodológica, los investigadores se plantean la pregunta ¿Cómo debe de obtener el conocimiento el investigador?, mucha veces se utilizan términos en investigación llamados paradigmas, un paradigma es una visión del mundo, una perspectiva general de las complejidades del mundo real (POLIT, 2000).

La ciencia como sistema está constituida por dos fases: empírica y teórica, las cuales se subdividen solo por motivos descriptivos, pero son dos aspectos indisolubles en el proceso de la actividad científica. Ambas fases interactúan entre sí y contribuyen al conocimiento científico desde su propio “sustrato” de acción. La fase empírica pretende observar y describir el comportamiento externo de los fenómenos (características externas) con la mayor rigurosidad posible, en concordancia con el desarrollo del potencial cognoscitivo de los métodos de obtención de información y de la teoría asociada al objeto estudiado; mientras que la teoría tiene la función de encontrar las causas esenciales por las cuales los fenómenos se manifiestan externamente de una forma determinada y no de otra, en condiciones específicas (Narváez, 2014).

La investigación dentro de las ciencias de la salud puede responder principalmente a dos tipos de paradigmas, el naturalista o el positivista. Un paradigma naturalista me indica que la realidad no es una entidad fija, más bien es una construcción de los individuos que participan de la investigación, así los naturalistas asumen la postura del relativismo: si siempre hay múltiples interpretaciones de la realidad en la mente de las personas, entonces no existe un proceso por el cual pueda determinarse la verdad última ni comprobarse la falsedad de un constructo. Un paradigma positivista nos indica de que existe una realidad afuera o en el mundo que puede ser estudiada y conocida, los positivistas o seguidores del método científico suponen que la naturaleza es básicamente ordenada y regular y que existe una realidad objetiva independiente de la observación humana, en otras palabras ellos suponen que el mundo no es simplemente una creación de la mente humana (POLIT, 2000).

En la actualidad, el paradigma positivista presenta ciertas características que es necesario precisar: su interés es explicar, controlar y predecir; la naturaleza de la realidad la describe como dada, singular, tangible, fragmentable y convergente; la relación sujeto/objeto la manifiesta como independiente, neutral y libre de valores; su objetivo fundamental es la generalización mediante metodologías deductivas, cuantitativas, centradas sobre semejanzas; la explicación última está orientada a la causalidad, causas reales temporalmente precedentes y simultáneas; finalmente está libre de valores que pudieran contaminar los resultados. La realidad goza de existencia propia, su metodología hipotética- deductiva logra la objetividad basada en la experiencia y es válida para todos los tiempos y lugares, postula que existe uniformidad y orden en la naturaleza. El post positivismo evalúa las causas, las posibles relaciones que existen entre ellas y su influencia en los resultados, ocupando estrategias como la triangulación que en una de sus instancias promueve la combinación del método cuantitativo y cualitativo a fin de obtener la mirada completa del fenómeno en estudio y evidencia tangible para la práctica (Seguel, Valenzuela, & Sanhueza, 2012).

Las dos perspectivas alternativas sobre la naturaleza de la realidad tienen fuertes implicancias en cuanto a los métodos de adquisición de conocimientos. La distinción metodológica se concentra típicamente en diferencias entre la investigación cuantitativa, vinculada más de cerca con la tradición positivista, y la investigación cualitativa, más a menudo relacionada con la indagación naturalista, aunque a veces los positivistas llevan a cabo estudios cualitativos, y los investigadores naturalistas en ocasiones reúnen información cuantitativa (POLIT, 2000).

La presente investigación es de tipo cuantitativa, utiliza el método científico positivista, conjunto general de procedimientos ordenados y disciplinados que se utilizan para adquirir la información. Se partió de manera ordenada y sistemática, se seleccionó los conceptos importantes, se diseñó un modelo específico para la recolección de la información para poder solucionar el problema.



## 2.2. Antecedentes de Investigación

**BARTZELA, T., MALTHA, J (2016).** En su investigación “Efecto de la medicación en la tasa del movimiento dentario ortodóntico” tuvo como objetivo hacer una revisión sobre los efectos de la medicación sobre la fisiología ósea y el movimiento dental ortodóntico, concluyendo que los analgésicos opiáceos y los AINEs disminuyeron el movimiento dentario ortodóntico, mientras que las hormonas corticosteroides estimularon el movimiento dentario ortodóntico de una manera dependiente de la dosis.

**TARVADE, S., DAOKAR, S (2014).** En su estudio “Osteoporosis y ortodoncia: una revisión de la literatura” tuvo como objetivo hacer una revisión sobre los factores que pueden alterar el movimiento dentario ortodóntico en pacientes con osteoporosis, concluyendo que los glucocorticoides aumentan la tasa de reabsorción ósea y la actividad osteoclástica mientras que los corticoides reducen la aposición ósea mediada por osteoblastos.

**ABTAHI,M., SHAFABEE, H., SAGHRAVANIA, N., PEEL, S., GIDDON, D., & SOHRABI, K (2014).** En su investigación “Efecto de los glucocorticoides en el movimiento dentario en modelo de conejo” tuvo como objetivo evaluar los efectos de la triamcinolona en el movimiento dentario ortodontico en un modelo de disyuntor en conejos, utilizó a 16 conejos divididos en dos grupos: Ocho conejos pertenecientes al grupo experimental recibieron acetona de triamcinolona a dosis de 1mg / kg / día administrada IM diariamente durante 21 días, mientras que los ocho conejos restantes no recibieron ningún fármaco (grupo de control), en ambos grupos tenían un tubo unido a los incisivos centrales superiores y un resorte helicoidal de acero inoxidable para aplicar una fuerza distal de 50 N, se sacrificó después de 3 semanas los conejos y se midió la distancia entre los ángulos mesiales de los incisivos; teniendo como resultado que la distancia interincisiva fue significativamente mayor en el grupo tratado con triamcinolona acetona en comparación con el grupo control, y en el examen histológico se reveló un mayor número de lagunas de reabsorción

en el grupo experimental que en el control; Se concluyó que el tratamiento con triamcinolona acetona esta asociada con un aumento del movimiento de los dientes en conejos a través de una mayor actividad de reabsorción en el hueso alveolar.

**HENRIQUES L. et al. (2012).** En su estudio “ Acción de los corticoides en el movimiento dentario ortodóntico: revisión de la literatura” tuvo como objetivo hacer una revisión de la literatura sobre el efecto de los corticoides en el movimiento dental ortodóntico, evaluando estudios en humanos que incluyeron como método de análisis a radiografías periapicales y panorámicas, así como también pruebas moleculares para evaluar la osteogénesis, teniendo como resultados que si hubo diferencia en la osteogénesis y cambios óseos en los pacientes tratados con corticoides.

**HENRIQUES, L. A., LIMA, R., BORGES, L., TRINDADE, A. M., & TANAKA, O. (2012).** En su investigación “Usos de los antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos en relación al movimiento dentario ortodóntico” tuvo como objetivo analizar la remodelación ósea durante el movimiento de ortodoncia en relación al tratamiento con antiinflamatorios no esteroide y esteroides, utilizando como muestra 90 ratas Wistar machos, los cuales se dividieron en tres grupos: control, fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE; diclofenaco de potasio), y el fármaco anti-inflamatorio esteroideo (SAID; dissodium dexametasona fosfato), dichos animales del grupo control recibieron 0,9 por ciento de solución salina, el grupo de AINE recibió diclofenaco potásico Cataflam ® (5 mg / kg), y el último grupo recibió dexametasona fosfato dissodium DEXANIL ® (2 mg / kg), para luego que los animales sean sacrificados los días 3, 7, o 14 después de la colocación del aparato de ortodoncia; teniendose como resultado y conclusión que el diclofenaco potásico y la dexametasona inhiben la resorción ósea durante el período inicial del movimiento de ortodoncia y retrasa el proceso de maduración del colágeno en la matriz ósea establecida.

**LACERDA, R., MESQUITA, M., TORRES, R., MARTINS, M., & GOMES, M. (2012).** En su estudio se revisión “Inmunosupresores: implicancia en la ortodoncia” tuvo como objetivo informar a los ortodontistas sobre la influencia de los inmunosupresores sobre el metabolismo óseo y el movimiento dental, llegando a la conclusión que los inmunosupresores, entre ellos los glucocorticoides actúan mediante la represión de la acción de los linfocitos T y pueden causar la pérdida ósea y por lo tanto tener un efecto sobre la homeostasia ósea, obteniendo una influencia en el movimiento dental en ortodontico.

**HARRAA, S., & SALIH, M. (2012).** En su investigación “Movimiento ortodontico en bajas dosis para diferentes ciclos de tratamiento con metilprednisolona en ratas” tuvo como objetivo investigar el efecto de diferentes ciclos de tratamiento con glucocorticosteroides en el movimiento dentario ortodóntico, utilizando 30 ratas Wistar divididas en 3 grupos (control, experimental a corto plazo y experimental a largo plazo) a los cuales se les sometió a un estrés ortodóntico de 20 g de fuerza, a los cuales se les administró metilprednisolona (5 mg/kg/día) para 3 (experimental corto plazo) y 7 semanas (experimental largo plazo); obteniendo como resultados que la tasa de movimiento dental fue mayor en los grupos experimentales que en el grupo control, y que la tasa de movimiento dental en el grupo experimental a largo plazo fue menor que en el de corto plazo.

**RETAMOSO, L., KNOP, L., SHINTCOVSK, R., VINICIUS, J., MACHADO, M., & TANAKA, O. (2011).** En un estudio “ Influencia de la administración de antiinflamatorios en el proceso de maduración del colágeno durante el movimiento dentario ortodóntico” tuvo como objetivo analizar el proceso de maduración del colágeno en la matriz del hueso neoformado bajo tratamiento no esteroideo y esteroideo durante el movimiento dental ortodóntico, utilizando 90 ratas Wistar divididas en 3 grupos de 30 ratas cada uno, administrandoles diclofenaco (5 mg/kg), dexametasona (2 mg/kg) y solución salina al 0.9%; siendo las ratas sacrificados al 3, 7 o 14 días después de la colocación de la

aparatoología ortodóntica, obteniéndose como resultado que la dexametasona retrasa el proceso de maduración del colágeno en la matriz de hueso establecido.

**VANDEVSKA, V., & MURISON, R. (2010).** En su investigación “ Estrés emocional y movimiento dentario ortodontico” tuvo como objetivo evaluar el efecto del estrés emocional en la reabsorción radicular apical (ARR) y el desplazamiento del diente durante el movimiento dental ortodóntico en ratas, utilizando 52 ratas Wistar divididas en 3 grupos (3 experimentales y 1 control); Para lo cual un grupo tuvo el movimiento dental ortodóntico y recibió golpes de pie, el segundo grupo tuvo el movimiento dental ortodóntico pero no recibieron impactos del pie, y el tercer grupo no tenía movimiento dental ortodóntico y recibió golpes de pie, mientras que el grupo control con tenia ningún estímulo, tomándose muestras de sangre y de mandíbula de rata, teniendo como resultado que todos los grupos experimentales demostraron los niveles de corticosterona mayores que el grupo de control, lo que sugiere una experiencia inducida por el estrés mediante el tratamiento de ortodoncia y estímulo de pie; se evidenció que en el segundo grupo hubo disminución del movimiento dental, así como también no se evidencio un cambio significativo en los mediadores de inflamación entre los grupos.

**GONZALES, C., HOTOKEZAKAB, H., MATSUOC, K.-I., SHIBAZAKID, T., YOZGATIANA, J., DARENDELILERE, A., Y OTROS. (2009).** En su trabajo “Efecto de los fármacos esteroideos y no esteroideos en el movimiento dentario y la reabsorción radicular en molares de rata” tuvo como objetivo probar que la administración de aspirina, acetaminofen, meloxicam, celecoxib y prednisolona no tienen efecto sobre la reabsorción radicular y el movimiento dental, para lo cual se utilizó de muestra a 60 ratas Wistar, a las cuales se les colocaron unos aparatos separadores de níquel titanio en la zona cervical de los incisivos y se les agruparon aleatoriamente en 12 grupos de 5 ratas cada uno; siendo los grupos de dosis altas y bajas de aspirina (300 mg/kg y 60 mg/kg), acetaminofén (100 mg/kg y 20 mg/kg), meloxicam (67 mg/kg y 13 mg/kg), celecoxib (16

mg/kg y 3.2 mg/kg) y prednisolona (0,67 mg/kg y 0,13 mg/kg), y un grupo control que no recibió fármaco pero si tuvo aparato ortodóntico y un grupo control que no recibió fármaco ni tuvo aparato ortodóntico; dichos fármacos fueron administrados durante dos semanas y la cantidad de movimiento dental se midió mediante radiografías cefalométricas laterales digitalizadas, teniendo como resultados que los grupos tratados con prednisolona y los tratados con dosis altas de celecoxib presentan una menor disminución significativa de la reabsorción radicular y del movimiento dental, aunque el grupo tratado con dosis bajas de celecoxib también presentó una disminución significativa; Concluyendo que la administración de celecoxib y prednisolona no interviene en el movimiento dental en ratas, mientras que los otros fármacos si lo hacen.

**BARTZELA, T., TÜRP, J., MOTSCHALL, E., & MALTHAD, J. (2009).** En su investigación “Efectos de la medicación en el movimiento dentario ortodontico: una revisión sistemática de la literatura” tuvo como objetivo identificar el efecto de los medicamentos, entre ellos los corticoides, sobre la tasa del movimiento dentario ortodóntico, para lo cual revisó 49 artículos científicos desde el año 1953 hasta el año 2007, concluyendo que la administración de corticosteroides y eicosanoides aumentan el movimiento dental ortodóntico, y otros agentes como AINES y bifosfonatos disminuyen dicho movimiento.

**VERNA, C., HARTIG, L., KALIA, S., & MELSEN, B. (2006).** En su estudio “Influencia de los fármacos esteroideos en la reabsorción radicular por ortodoncia” tuvo como objetivo investigar el efecto del tratamiento con corticoides agudo y crónico en la reabsorción radicular inducida por ortodoncia, para lo cual utilizó 3 grupos de ratas de 6 meses de edad, divididos en tratamiento agudo (n = 22), crónico (n = 23) y grupo control (n = 19); en dichos grupos de tratamiento agudo y crónico rutilizó corticosteroides (8 mg / kg / día) durante 3 y 7 semanas, respectivamente, mientras que no hubo tratamiento farmacológico para el grupo de control, utilizando una fuerza ortodóntica de 25 g en la primera molar superior izquierda, para luego evaluar con corte histológicos; determinandose que el grupo con tratamiento agudo mostro

significativamente más reabsorción radicular a nivel mesio-coronal en comparación con el control y el grupo con tratamiento crónico.

**KALIA, S., MELSEN, B., & VERNA, C. (2004).** En su investigación “Reacción tisular generada por el movimiento dentario ortodóntico en tratamiento agudo y crónico con corticoesteroides” tuvo como objetivo conocer la reacción del tejido a la carga de ortodoncia durante el curso de un tratamiento a corto y largo plazo con corticosteroides, utilizando para la muestra 3 grupos de ratas de 6 meses de edad, divididos en tratamiento agudo (n = 22), crónico (n = 23) y grupo control (n = 19); en el grupo de tratamiento agudo y crónico recibió corticosteroides (8 mg / kg / día) durante 2 y 7 semanas, respectivamente, mientras que no hubo tratamiento farmacológico para el grupo de control, induciendo una fuerza ortodóntica de 25 g en la primera molar superior izquierda, para luego evaluar con corte histológicos; se evidenció que la tasa de movimiento dental aumentó en el grupo de tratamiento crónico y que la carga mecánica inducida por una ampliación de la pared alveolar era menos pronunciada en los dos grupos medicados; y, que en el grupo de tratamiento agudo, el fármaco suprime la resorción ósea y la formación ósea.

### **2.3. Bases Teóricas**

Cuando se aplica una fuerza de ortodoncia, los tejidos periodontales expresan cambios macroscópicos y microscópicos, que conduce a alteraciones en 5 microambientes: matriz extracelular, la membrana celular, el citoesqueleto, nuclear matriz de proteína, y el genoma. La capacidad de reacción de adaptación al aplicar una carga mecánica se basa en el ADN del ligamento periodontal (PDL) y las células de hueso alveolar. Sin embargo, un proceso inflamatorio es una condición previa para que se produzcan las modificaciones que lleve al movimiento dental ortodóntico (OTM). La vascularización del PDL y los cambios de flujo de sangre, así como las alteraciones mecánicas en el citoesqueleto de las células PDL y el hueso, se traducirá en la síntesis local y liberación de diversos mediadores claves, como las quimiocinas, citocinas, y

factores de crecimiento. Estas moléculas inducen muchas respuestas celulares por diversos tipos de células en el periodonto, proporcionando un favorable microambiente para la resorción y la aposición ósea, en consecuencia, para OTM. En estos sitios de la inflamación y la remodelación de tejidos, las células pueden también comunicarse entre sí a través de la interacción de citoquinas y otras moléculas relacionadas (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

### **2.3.1. BIOLOGÍA DEL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNTICO**

Cuando se aplica una fuerza o perturbación mecánica (ortodóncica) ocurre cambios en las células.

En ortodoncia la señal mecánica cambia la electrofisiología de la membrana celular. Los potenciales de estrés generados y los potenciales de corriente se mueven en oleadas cambiando las concentraciones de iones cerca de la superficie de la membrana celular. Estas oleadas o flujos causan una interacción con la multiplicidad de cargas y polaridades de las moléculas de proteína en la superficie de la membrana. Esto permite el acceso a zonas receptoras en la superficie celular y la activación de canales de iones (Puigdollers, 2001).

Los cationes cruzan la membrana celular convirtiéndose en los primeros mensajeros de los eventos intracelulares que seguirán. El sistema de fuerzas también crea el movimiento de fluidos en la matriz extracelular. Una parte (de estos fluidos) fluirán a través de las fenestraciones óseas en los espacios medulares, algunos se mueven hacia el lado de tensión, el contralateral, y otra parte se elevan en el fluido crevicular en el surco gingival. Este hecho alterará el ligamento periodontal (matriz extracelular formado por fibras de colágeno y proteoglicanos, capilares y fibras nerviosas). Las fibras nerviosas liberan neurotransmisores cuando se perturban, que a su vez causan la dilatación de los vasos sanguíneos adyacentes, lo que permite que se extravasen monocitos, macrófagos y neutrófilos. Estas células se comunican con otras mediante la liberación de unas moléculas específicas como las citocinas (Puigdollers, 2001).

Las citoquinas que se utilizan como comunicación, también ocurren eventos en “oleadas” o cascadas de concentración que actúan como reguladores de un conjunto de eventos complejos que alteran la fisiología de las células. Esta alteración de la fisiología celular puede tomar la forma de proliferación tisular, diferenciación celular, fabricación de una variedad de productos celulares, cambios en las proteínas citoesqueléticas, cambios en la forma celular, migración celular (quimiotaxis), muerte celular programada (apoptosis) y cambios en la adhesión de la superficie celular. Al final, cuando se activa cada célula actúa en concierto o en combinación como un tejido. El tejido induce la reabsorción del hueso o raíz, producción de nuevo hueso o raíz y necrosis o regeneración del ligamento periodontal (Puigdollers, 2001).

Los factores que desencadenan la diferenciación de los osteoclastos están relacionados con los marcadores inflamatorios, los cuales son los principales factores que regulan la velocidad de formación de osteoclastos. En efecto, en respuesta a las fuerzas de ortodoncia existe una relación con la regulación de marcadores inflamatorios tales como interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleukina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), quimiocinas CCL2, CCL3, CCL5, y las prostaglandinas. Todos estos marcadores juntos desempeñan un papel fundamental en el reclutamiento de precursores de osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos activos, lo que permitiría que haya mayor reabsorción ósea y mayor velocidad de movimiento dental (Rozen, y otros, 2015).

### **2.3.2. CITOQUINAS Y MOVIMIENTO DENTAL**

Las citoquinas son proteínas de señalización extracelular directamente involucrados en la remodelación ósea y el proceso inflamatorio durante el movimiento dental ortodóntico que actúan, directamente o indirectamente, para facilitar la diferenciación, activación y apoptosis de las células del hueso y del ligamento peridontal (Andrade, Taddei, & Souza, 2012). Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de citoquinas disminuye la velocidad del movimiento del diente y la estimulación de la expresión de citoquinas



inflamatorias aumenta la tasa de remodelación ósea y movimiento dentario (Teixeira, Khoo, & Tran, 2010).

El receptor para el ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) y factores estimulantes de colonias de macrófagos (M-CSF) expresada por los osteoblastos y osteocitos son las citoquinas proinflamatorias más importantes responsables del reclutamiento, la diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos. Estas citoquinas se unen a sus respectivos receptores, RANK y CFMS, expresado en precursores de osteoclastos y los osteoclastos maduros (Andrade, Taddei, & Souza, 2012). Las citoquinas (GM-CSF, interferón-gamma, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF alfa), biomarcadores tisulares (MMP-9, 1 y 2) y los indicadores de metabolismo óseo (RANKL y OPG) se encuentran aumentados en los procesos de movilidad dentaria inducida por fuerzas externas, como la ortodóncica (Grant, Wilson, Rock, & Chapple, 2012).

Por el contrario, los osteoblastos expresan osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo de RANKL, que inhibe la interacción RANK / RANKL, la prevención de la osteoclastogénesis y la aceleración apoptosis de los osteoclastos maduros (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

Al ser sometido a continua o intermitentes fuerzas de compresión, las células del ligamento periodontal inducen osteoclastogénesis a través de regulación a la baja de la expresión de OPG y la regulación positiva de la expresión de RANKL, a través de la prostaglandina E2 (PGE2) y la síntesis de interleucina (IL) -1 (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

### **2.3.3. QUIMIOCINAS Y MOVIMIENTO DENTAL**

Las quimiocinas pertenecen a la superfamilia de pequeñas citoquinas vinculadas con la heparina. La capacidad de inducir la migración celular es la característica común de que distingue a este grupo de citoquinas. Estructuralmente, las quimiocinas se clasifican en 4 subfamilias basado en la posición 2 de sus residuos de cisteína en el extremo N-terminal: C, CC, CXC, y CX3C. Para mediar sus efectos celulares, estas moléculas se unen a receptores que se acoplan a proteínas G heterotrimericas. Los receptores de

quimiocinas se nombran de acuerdo con su familia del ligando, tal como CCR para los receptores de ligandos CC y CXCR para ligando CXC. El sistema de quimiocinas es no selectivo, como que diferentes quimiocinas se puede unir a un receptor de quimiocinas dado, y una quimiocina dada puede unirse a diferentes receptores. Además, las quimiocinas inducen otros procesos biológicos, tales como la angiogénesis, proliferación celular y apoptosis (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

En los sitios de inflamación, comienza el reclutamiento celular local de citoquinas y quimiocinas, agentes patógenos y el estrés mecánico pueden desencadenar la producción de inflamatoria por varias células mediante la liberación de quimiocinas. Estas quimiocinas producidas localmente se unen a la superficie celular del endotelio vascular y / o a la matriz extracelular, formando gradientes de quimiocinas, y, en consecuencia, dirigiendo el reclutamiento de células a los sitios de inflamación. Por lo tanto, ya reclutados y activados, macrófagos, neutrófilos y linfocitos responderán a factores del tejido y secretar varios mediadores que actuarán juntos, lo que lleva a la remodelación de huesos y del ligamento periodontal durante el movimiento dental ortodóntico (Andrade, Taddei, & Souza, 2012). Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y los quimioatrayentes de los monocitos son moduladores clave de los mecanismos biológicos desencadenados en el periodonto por fuerzas mecánicas. El fluido crevicular gingival (GCF) proporciona un método no invasivo para evaluar longitudinalmente la liberación de mediadores inflamatorios durante el movimiento dental ortodóntico (Capelli, Kantarci, Haffajee, Teles, Fidel & Figueredo, 2011).

Además de los leucocitos, las quimiocinas proporcionan señales claves para el tráfico, la diferenciación, y la actividad de las células óseas, jugando un papel importante en la remodelación ósea y en la enfermedad ósea inflamatoria. En este contexto, algunos investigadores han investigado cómo una quimiocina dada o receptor de quimiocinas puede regular este proceso. Estudios previos *in vitro* han demostrado que algunas quimiocinas (CCL3, CCL2, CCL5, y CXC y CXCL9) promueven la quimiotaxis de los osteoclastos cuando se unen a sus respectivos receptores CC (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 y CXCR3) (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

Otros han demostrado que CCL5, CCL7, CCL2, CCL3, CXCL12, y IL-8 (CXCL8) promueven la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL, las quimiocinas también estimulan la actividad de los osteoclastos, tales como CCL2, CCL3, y IL-8, y prolongan la supervivencia de los osteoclastos (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

La comunicación de los osteoclastos – osteoblastos a través del sistema RANK / RANKL / OPG es esencial en la regulación de la remodelación ósea. Esta interacción entre osteoclastos y osteoblastos también puede estar mediada por quimiocinas mediante señalización paracrina. En sitios de inflamación, se inicia este proceso cuando las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF promueven la producción de CCL2, CCL3, y CCL5 por el osteoblasto. La liberación de estas quimiocinas por los osteoblastos puede contribuir significativamente a la migración y el desarrollo de los osteoclastos en los sitios de osteolisis, exacerbando así la pérdida de hueso. Además, la CCL3 es también indirectamente involucrada en la diferenciación de osteoclastos, como esta quimiocina estimula el aumento de expresión de RANKL por los osteoblastos e induce la adhesión celular de los osteoclastos y osteoblastos (Andrade, Taddei, & Souza, 2012).

Las quimiocinas juegan un papel importante en la remodelación ósea, la carga mecánica induce la remodelación del ligamento periodontal y el hueso alveolar, la cual es medida por las citoquinas y quimiocinas (Madureira, et al. 2012).

#### **2.3.4. GLUCOCORTICOIDES:**

Los corticosteroides son una clase de hormonas esteroideas producidos en la corteza suprarrenal. Están involucrados en muchos sistemas fisiológicos, tales como la respuesta al estrés, respuestas inflamatoria e inmune, metabolismo de hidratos de carbono, catabolismo proteico, y niveles de electrolitos en sangre (Bartzela, Türp, Motschall, & Malthad, 2009).

Algunos corticosteroides tales como el cortisol se llaman glucocorticoides. Ellos están involucrados principalmente en el control de hidratos de carbono, grasas, proteínas y el metabolismo, pero también poseen propiedades anti-

inflamatorias. Otros tipos de corticosteroides, tales como la aldosterona (mineralocorticoide), principalmente controlan los niveles de electrolitos y agua por la promoción de la retención de sodio en los riñones (Bartzela, Türp, Motschall, & Malthad, 2009).

Los glucocorticoides también están implicados en la fisiología ósea, reconociéndose que los osteoblastos y los osteoclastos puede expresar receptores de glucocorticoides; esta expresión es influenciada por factores proinflamatorios, como la IL-6 e IL-11 (Bartzela & Maltha, 2016).

Los glucocorticoides son prescritos para diversas enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, incluyéndose la artritis reumatoide, la dermatitis, alergias y asma. Ellos son también utilizados como medicamentos inmunosupresores después de trasplantes de órganos (Bartzela, Türp, Motschall, & Malthad, 2009).

Su efecto anti-inflamatorio se basa en el bloqueo indirecto de la fosfolipasa A2 y la supresión de la síntesis de la COX-1 y COX-2. Este conduce a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Su acción inmunosupresora es debido a la inhibición de las interleucinas e IFN-  $\alpha$  (Bartzela, Türp, Motschall, & Malthad, 2009).

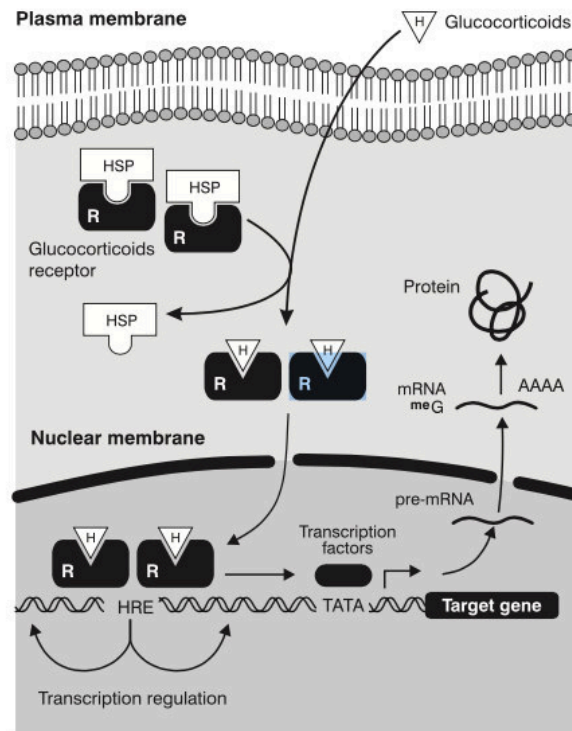
#### **2.3.4.1 FARMACODINAMIA:**

Los corticosteroides interactúan con proteínas receptoras específicas (receptores GR) en tejidos blancos para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteorides, lo cual modifica la cantidad y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blancos. La mayoría de los efectos rápidos conocidos de los glucocorticoides son mediados por receptores ampliamente distribuidos en el cuerpo (Lopez, 2004).

Los efectos más intensos y lentos de los glucocorticoides están mediados por receptores citosólicos de glucocorticoides y resultan de mecanismos genómicos y no genómicos que también tienen un papel en los efectos terapéuticos de estos agentes (Landínez, Romero, & Maurice, 2014).

Los receptores para glucocorticoides (GR) son inactivos en el citoplasma celular debido a su asociación con proteínas de choque térmico (hsp). Los glucocorticoides son ésteres lipófilos que se deslizan a través del citoplasma celular y, después de su unión a los receptores de glucocorticoides (GR), desplazan a las proteínas de choque térmico, permitiendo la dimerización de los receptores y su translocación al núcleo celular, donde se unen a los elementos responsables moduladores presentes en la región reguladora de glucocorticoides a nivel genómico (Figura 1). Así, los glucocorticoides actúan genómicamente como transactivadores o transrepressores, modulando la expresión de genes en tejidos diana (Longui, 2007).

Los mecanismos no genómicos de los glucocorticoides son mecanismos más rápidos que no requiere transcripción o traducción mediada por el receptor GR. Dichos mecanismos de acción están mediados por la activación de vías de transducción de señales como la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), por el receptor GR de membrana o el receptor GR citoplásmico (Kadmiel & Cidlowski, 2013). La clonación del receptor humano de la hormona suprarrenocorticotropina reveló que los receptores más involucrados en las respuestas no genómicas pertenecen a la familia de la proteína G o llamados también metabotrópicos (Lopez, 2004). Adicionalmente, los efectos rápidos, no específicos de GRs, también se producen como resultado de las interacciones fisicoquímicas de los glucocorticoides con la membrana celular. Estas acciones rápidas de los GR se han informado en varios sistemas, incluidos los cardiovasculares, inmunes y neuroendocrinos (Kadmiel & Cidlowski, 2013).



**Figura 1: Mecanismo de acción de los glucocorticoides**

#### 2.3.4.2. FARMACOCINÉTICA: (Lopez, 2004)

##### ABSORCIÓN:

- La hidrocortisona y sus congéneres sintéticos son eficaces al administrarse por vía oral.
- Algunos esteres hidrosolubles de la cortisona se administran por vía intravenosa.
- Se obtienen efectos más prolongados mediante inyección intramuscular.
- Los glucocorticoides también se absorben por la piel y vías respiratorias.

##### DISTRIBUCIÓN:

Luego de la absorción el 90% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteínas plasmáticas. Únicamente la fracción no unida puede

entrar en las células para mediar efectos del corticoide. Existen dos proteínas plasmáticas que se unen a los corticoides.

- La globulina de unión a corticosteroides de gran afinidad.
- La albúmina de afinidad más reducida.

#### METABOLISMO:

- El metabolismo es hepático y comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno seguidas por conjugación para formar derivados hidrosolubles.

#### EXCRECIÓN:

- Se excretan en orina como formas hidrosolubles producto del metabolismo.
- La excreción biliar y fecal es despreciable.

#### **2.3.4.3. EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES:** (Lopez, 2004)

##### INHIBEN LOS FENÓMENOS TEMPRANOS Y TARDÍOS DE LA INFLAMACIÓN:

- Inhiben a la fosfolipasa A2.
- Inhiben la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2).

##### ATENUAN LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS:

- La producción de anticuerpos puede reducirse por cantidades excesivas de glucocorticoides.
- Uso en el trasplante de órganos por su propiedad de reducir la liberación de antígenos por el tejido injertado.
- Cuadros cutáneos (dermatosis).
- Asma bronquial.

- Enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerocrónica).
- Padecimientos inflamatorios óseos y de las articulaciones (artritis reumatoides).
- Reacciones alérgicas (shock anafiláctico, urticaria).
- Trastornos neurológicos (edema cerebral por parásitos o neoplasias).
- Trastornos renales (nefropatías).
- Trastornos vasculares del colágeno.

#### **2.3.4.4. CONTRAINDICACIONES:** (Lopez, 2004)

Los efectos catabólicos en el hueso son causa de osteoporosis y constituyen una de las mayores limitaciones en el terapéutica a largo plazo. En los niños, estos efectos reducen el crecimiento, efecto que no es prevenido por la administración de hormona del crecimiento.

Los glucocorticoides estimulan una producción excesiva de ácidos y pepsina en el estómago y facilitan el desarrollo de úlcera péptica. Promueven la absorción de grasa y antagoniza los efectos de la vitamina D y la absorción de calcio (Lopez, 2004).

#### **2.3.4.5. EFECTOS METABÓLICOS:**

Prácticamente todas las células de nuestro cuerpo se encuentran receptores para glucocorticoides. En consecuencia, ejercen un gran número de acciones fisiológicas que afectan prácticamente a todos los órganos. Reciben este nombre por sus acciones sobre el metabolismo intermediario de la glucosa y otras sustancias.

Bajo la influencia de los glucocorticoides las proteínas del músculo, hueso y otros tejidos se fragmentan en aminoácidos (acciones catabólicas). Los aminoácidos se transportan al hígado donde sufren desanimación y se convierten en glucosa (gluconeogénesis). El efecto neto es un incremento de la concentración de glucógeno en el hígado, de la glucemia en ayunas y de la excreción de nitrógeno en la orina (Kalant & Roschlau, 2002).



#### **2.3.4.6. GLUCOCORTICOIDES Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO**

Los marcadores de remodelado óseo son productos de degradación de compuestos de la matriz ósea, actividad celular o de los mecanismos de la mineralización que permiten medir de forma indirecta y a través de determinaciones séricas y urinarias la tasa de formación o de resorción del hueso. La disminución de la actividad osteoblástica en estos pacientes se refleja a través de la reducción de la osteocalcina, que es muy sensible a los efectos de los glucocorticoides, la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I. El aumento de la resorción ósea en los pacientes que reciben glucocorticoides da lugar a un aumento de la hidroxiprolina, piridinolinas, desoxipiridinolinas y telopéptidos amino y carboxiterminal. A pesar de ello, la utilidad de los marcadores de remodelado óseo es limitada, dado que no predicen quién va a presentar la pérdida de masa ósea ni tampoco precisan la magnitud de ésta. (Holgado, Sanmartí, & Valls-Roc, 2003)

#### **2.3.4.7. PREDNISONA:**

Fármaco corticosteroide sintético que se toma usualmente en forma oral, pero puede ser administrado por vía intramuscular y es usado para un gran número de afecciones. Tiene principalmente un efecto glucocorticoide. Es convertido por el hígado en prednisolona, la cual es la forma esteroide activa.

La prednisona está indicada para el tratamiento de varias enfermedades endócrinológicas, osteomusculares, enfermedades de colágeno, dermatológicas (Pénfigo, dermatitis herpetiforme, eritema multiforme severo, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, psoriasis grave), así como también enfermedades respiratorias, hematológicas, neoplásicas y de otros tipos con respuesta conocida al tratamiento esteroide (Mendieta, Zavala, & Malta, 2014).

La prednisona se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, encontrándose concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente de 1 a 2 horas después de una dosis oral. Su biodisponibilidad en plasma después de la administración oral es de aproximadamente 70 a 80%. La prednisona se une

a las proteínas plasmáticas como la albúmina. Después de una dosis oral única tiene una vida media en plasma de aproximadamente 2.1 a 3.5 horas y la dosis de mantenimiento es de 3.4 a 3.8 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta más del 90% en la orina. A través de la leche materna se excreta en cantidades pequeñas (Mendieta, Zavala, & Malta, 2014).

## 2.4. Definición de términos

- **MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNTICO:** Movimiento conseguido iatrogénicamente al aplicar una fuerza ortodóntica sobre un diente, con modificación del ligamento periodontal y el hueso alveolar.
- **INFLAMACIÓN:** Respuesta protectora del cuerpo ante un estímulo brusco químico, físico o biológico. Proceso mediado por histamina, cininas, prostaglandinas, serotonina, sustancia P y otros mediadores.
- **MEDICACIÓN ANTIINFLAMATORIA:** Utilización de un medicamento para reducir la acción inflamatoria.
- **OSTEOCLASTO:** Célula multinucleada que degrada, reabsorbe y remodela el hueso.
- **GLUCOCORTICOIDE:** Molécula esteroidea que participa en la regulación del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.
- **PREDNISONA:** Fármaco antiinflamatorio esteroideo de acción intermedia.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo de estudio**

Experimental.

#### **3.2. Diseño de investigación**

Estudio longitudinal, prospectivo.

#### **3.3. Unidad de análisis**

Rata macho Wistar

#### **3.4. Población de estudio**

Ratas machos Wistar con un peso de 225 +/- 25 g de 12 semanas de edad provenientes del Instituto Nacional de Salud (INS).

#### **3.5. Tamaño de la muestra**

30 ratas machos

#### **3.6. Selección de la muestra**

##### **3.6.1. Tipo de muestreo**

Muestreo por conveniencia

##### **3.6.2. Criterios de Inclusión**

- Rata macho Wistar.
- Rata de peso 225 +/- 25 g.
- Ratas que no hayan sido usadas en modelos experimentales anteriores.
- Ratas que no tengan características apreciables de la enfermedad.

### 3.6.3. Criterios de Exclusión

- Rata hembra.
- Ratas que no cumplan el rango de peso establecido.
- Ratas que hayan sido utilizadas en modelos experimentales previos.
- Ratas con características apreciables de enfermedad.

## 3.7. Diseño experimental y métodos de obtención de datos

### 3.7.1. Tratamiento de los animales

Se utilizaron 30 ratas macho Wistar, de 12 semanas de edad, con un peso de 225 +/- 25 g, que fueron acondicionadas y ambientadas durante 7 días en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Las ratas estuvieron a una temperatura ambiente entre 19° a 22° C, con una humedad de 40% a 50%, en periodos de luz/oscuridad de 12 horas de forma alternada iniciados a las 8 am con administración de agua y alimentación balanceada ad libitum.

Las ratas fueron divididas en 02 grupos aleatoriamente: 01 grupo control y 01 grupo experimental y colocadas en 02 cajas de metal que albergaran a 15 ratas cada una.

**Grupo control:** Ratas con aparatología ortodóntica y con suero fisiológico (2 mL/kg).

**Grupo experimental:** Ratas con aparatología ortodóntica y administración de prednisona a una dosis de 20 mg/kg cada 12 horas.

Las ratas fueron anestesiadas utilizando Pentobarbital sódico (Halatal), a dosis de 30 mg/kg de una concentración de 1 g/ 20 mL por vía intraperitoneal. Luego se determinó la distancia entre los ángulos incisodistales de los incisivos

maxilares utilizando un calibrador digital de una precisión de 0.01 mm (Mitutoyo).

Los incisivos maxilares de todas las ratas fueron desgastados superficialmente en la cara mesial, con una fresa diamantada de fisura de 0.5 mm de diámetro.

El dispositivo ortodóntico que se utilizó fue un doblez de 3 vueltas, de 2 mm de diámetro, con brazos de 10 mm de longitud, de alambre 0.016 de aleación beta-titanio y se utilizó un dinamómetro para regular una tensión de 35 g en el dispositivo ortodóntico.

Los brazos del dispositivo rodearon al diente de mesial a distal y se mantuvieron fijos con una capa de resina fotopolimerizable (Transbond XT 3M), manteniéndose en esa posición durante 7 días.

### **3.7.2. Administración de prednisona**

Se inició la administración de la prednisona al grupo experimental 5 días antes de la colocación de los dispositivos ortodónticos hasta el sexto día después de colocado dicho dispositivo. La vía a utilizar fue la intraperitoneal a una dosis de 20 mg/kg cada 12 horas.

### **3.7.3. Obtención de las medidas interincisivas**

Las mediciones de la separación de los incisivos producido por el dispositivo ortodóntico fueron realizadas a las 24 horas, 3 días, 5 días y 7 días después de la colocación del dispositivo ortodóntico.

Dichas medidas fueron realizadas por las mañanas a la misma hora (9 am) y se registró el promedio de 3 mediciones utilizando un calibrador digital de una precisión de 0.01 mm (Mitutoyo).

### **3.7.4. Obtención de la muestra histológica**

Se seleccionaron aleatoriamente a 05 ratas de cada grupo para ser sacrificadas al tercer, quinto y séptimo día después de la colocación de la aparatología ortodóntica.

Las ratas fueron sacrificadas mediante inhalación con éter dietílico, se decapitaron y las cabezas fueron desecadas para su posterior análisis histológico. Cada premaxila fue colocada en formalina neutra al 10% durante 24 horas y posteriormente fue enjuagada con agua.

Los bloques óseo-dentarios fueron decalcificados en una solución acuosa de EDTA al 12,5% durante 3 semanas aproximadamente y se realizaron cortes de 7 micrómetros de espesor. Estos cortes fueron colocados en parafina por la metodología convencional y se tiñeron con hematoxilina-eosina.

Se utilizó un microscopio para contar al azar, con una rejilla micrométrica, el número de células osteoclasticas en diversas muestras. El estudio histológico está focalizado en el hueso interradicular localizado entre los incisivos maxilares desde la cresta alveolar hasta los ápices de los dientes, de 10 secciones por cada muestra.

Se registró los datos en un área seleccionada aleatoriamente de 800 x 400 micrómetros cuadrados. Los criterios histológicos para identificar los osteoclastos fueron la presencia de células multinucleadas y eosinófilos en la superficie del hueso.

### **3.8. Consideraciones éticas**

Se consideró las indicaciones establecidas en la Guide for the Care and Use of Laboratory Animal. El presente trabajo está basado en las 3R's: refinamiento, reducción y reemplazo (Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animal, 2011).

Los animales fueron acondicionados en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; el procedimiento del

desgaste de los incisivos centrales para la adaptación y colocación del aparato ortodóntico se realizó con las medidas de bioseguridad; se utilizó un sistema de refrigeración para evitar necrosis de los incisivos centrales por el desgaste. Los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general, además del uso de anestesia local para bloquear el estímulo doloroso; todo el procedimiento se realizó con el instrumental adecuado y con personal calificado.

### **3.9. Análisis estadístico e interpretación de datos**

La información se obtuvo de la medida interincisal desde el ángulo distal a ángulo distal de los 2 incisivos superiores de la rata. Las medidas se tomaron antes de la colocación del aparato ortodóntico, a las 24 horas, al tercer, quinto y séptimo día después de colocado el aparato. Luego de sacrificar a las ratas en los momentos de la investigación ya especificados y procesados los maxilares para el estudio histológico, se pudo registrar los datos del número de células osteoclasticas presentes en cada muestra.

Los datos fueron procesados como base de datos, mediante el programa estadístico SPSS Statistic versión 24.0. Se presenta con promedios y desviación estándar. La aplicación de las pruebas mencionadas dependió si cumplieron con la prueba de normalidad. Para determinar la normalidad se usó la prueba de Shapiro-Wilk. El nivel de significancia con el que se trabajó fue un  $p < 0,05$ . Se utilizó las pruebas estadísticas de U de Mann Whitney para la comparación de la longitud de movimiento dentario según el tratamiento utilizado, también se utilizó T de Student para muestras independientes y U de Mann Whitney para comparar el número de osteoclastos según el tipo de tratamiento utilizado. Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos.

## IV. RESULTADOS

**Tabla 1. Distancia Interincisiva promedio del grupo Control y Prednisona.**

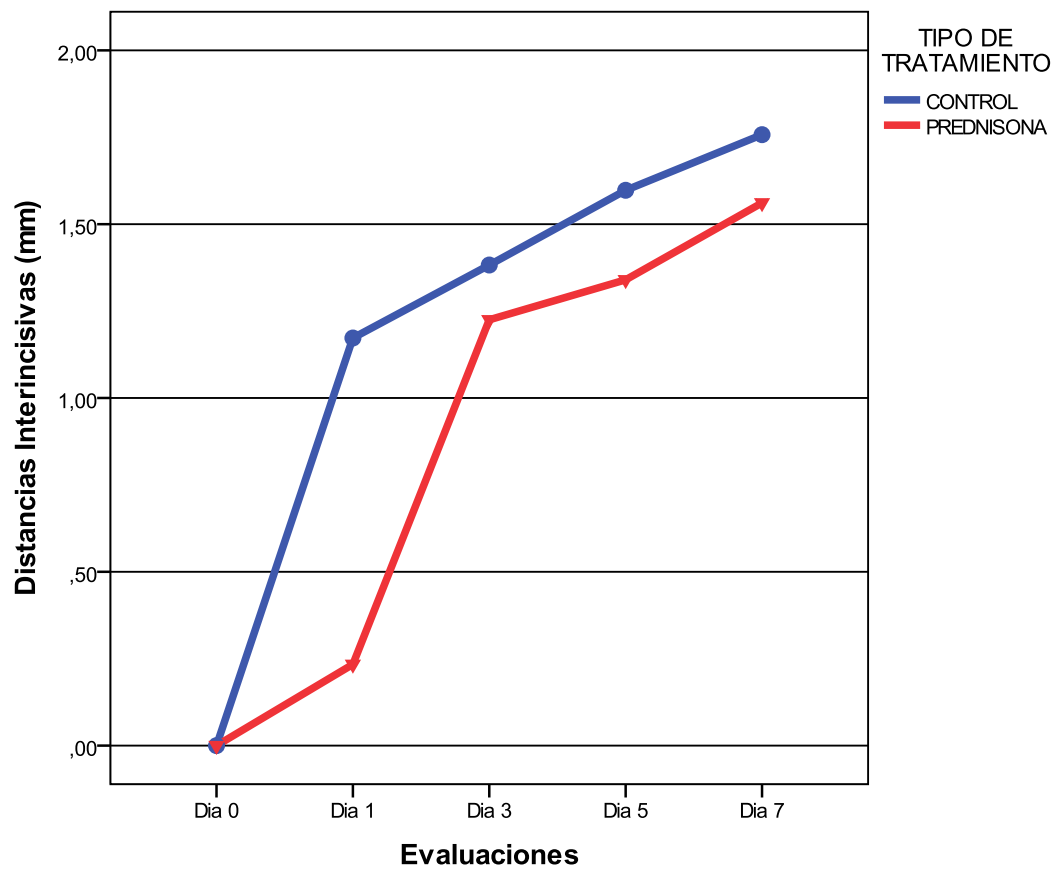
Se presenta la distancia Interincisiva promedio registrada posterior al tratamiento ortodóntico con respecto a los días de evaluación y la administración con prednisona.

	<b>N</b>	<b>CONTROL</b> N=10	<b>PREDNISONA</b> N=10	<b>p*</b>
<b>DÍA 1</b>	30	1,13 ± 0,18 mm	0,24 ± 0,09 mm	<b>0,000</b>
<b>DÍA 3</b>	30	1,34 ± 0,16 mm	1,31 ± 0,29 mm	<b>0,650</b>
<b>DÍA 5</b>	20	1,56 ± 0,15 mm	1,43 ± 0,33 mm	<b>0,449</b>
<b>DÍA 7</b>	10	1,76 ± 0,14 mm	1,56 ± 0,20 mm	<b>0,046</b>

\*Prueba U de Mann-Whitney

En la **Tabla 1** y **Figura 2**, podemos evidenciar que existe diferencias significativas entre ambos grupos (control y prednisona) en el 1er y 7mo día de evaluación (U Mann de Whitney,  $p < 0,05$ ). Presentando en el día 1 de evaluación, el grupo control una distancia promedio interincisiva de  $1,13 \pm 0,18$  mm y el grupo con prednisona fue menor con una distancia promedio de  $0,24 \pm 0,09$  mm. Así también podemos apreciar en el día 7, al grupo control con una distancia interincisiva promedio de  $1,76 \pm 0,14$  mm y al grupo con prednisona de  $1,56 \pm 0,20$  mm.





**Figura 2.** Longitud de la distancia interincisiva a causa del movimiento dentario ortodóntico en ratas bajo aparatología ortodóntica tratadas con prednisona y sin tratamiento por días de evaluación.

**Tabla 2. Número de Osteoclastos en el grupo Control y Prednisona al 3° día de la colocación del aparato ortodóntico.**

Se presenta la comparación histológica del número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de las ratas registrado posterior al tratamiento ortodóntico con respecto al día 3 de evaluación entre el grupo control y prednisona.

<b>DÍA 3</b>	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>D.E</b>	<b>MAX</b>	<b>MIN</b>	<b>p*</b>
<b>CONTROL</b>	5	3,75	0,96	5,00	3,00	<b>0,005</b>
<b>PREDNISONA</b>	5	1,00	0,82	2,00	0,00	

\*Prueba T-Student para muestras independientes

En la **Tabla 2** y **Figura 3** se observa que existen diferencias significativas con respecto al número de osteoclastos entre ambos grupos (control y prednisona) en el 3er día de evaluación (T-Student,  $p < 0,05$ ). Presentando en el día 3 de evaluación, el grupo control una cantidad de osteoclastos promedio de  $3,75 \pm 0,96$  y el grupo prednisona fue menor con  $1,00 \pm 0,82$ .

**Tabla 3.** Se presenta la comparación histológica del número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de las ratas registrado posterior al tratamiento ortodóntico con respecto al día 5 de evaluación entre el grupo control y prednisona.

	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>D.E</b>	<b>MAX</b>	<b>MIN</b>	<b>p*</b>
<b>CONTROL</b>	5	10,00	3,27	14,00	6,00	<b>0,037</b>
<b>PREDNISONA</b>	5	5,00	1,83	7,00	3,00	

\*Prueba T-Student para muestras independientes

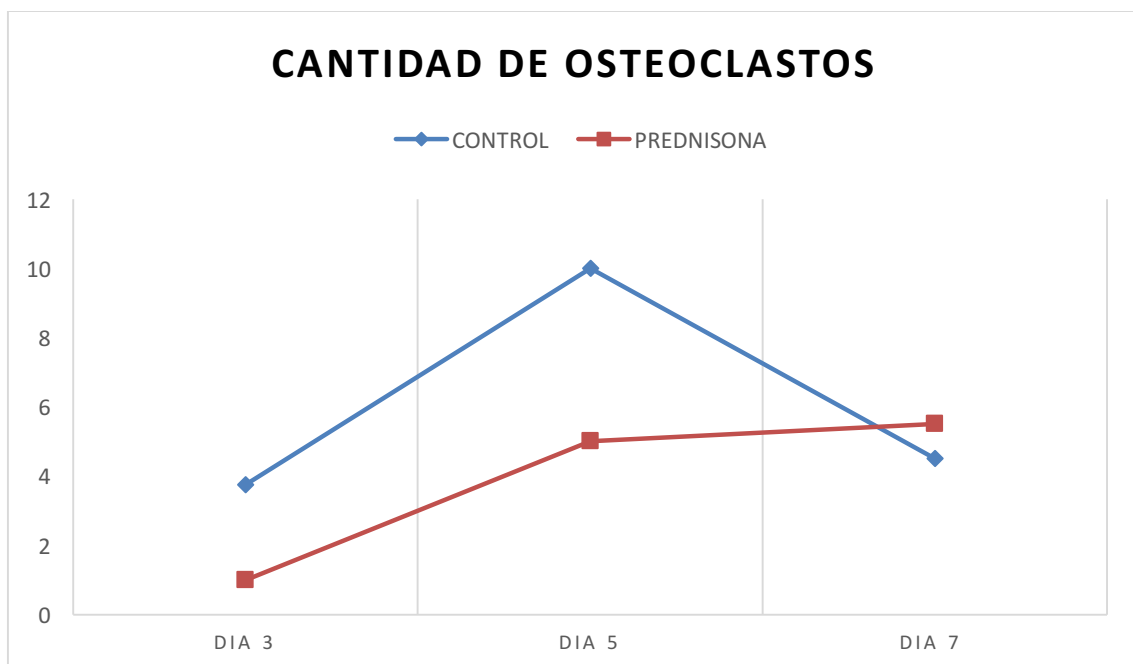
En la **Tabla 3** y **Figura 3** se observa que existen diferencias significativas con respecto al número de osteoclastos entre ambos grupos (control y prednisona) en el 5to día de evaluación (T-Student,  $p < 0,05$ ). Presentando en el día 5 de evaluación, el grupo control una cantidad de osteoclastos promedio de  $10,00 \pm 3,27$  y el grupo prednisona fue menor con  $5,00 \pm 1,83$ .

**Tabla 4.** Se presenta la comparación histológica del número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de las ratas registrado posterior al tratamiento ortodóntico con respecto al día 7 de evaluación entre el grupo control y prednisona.

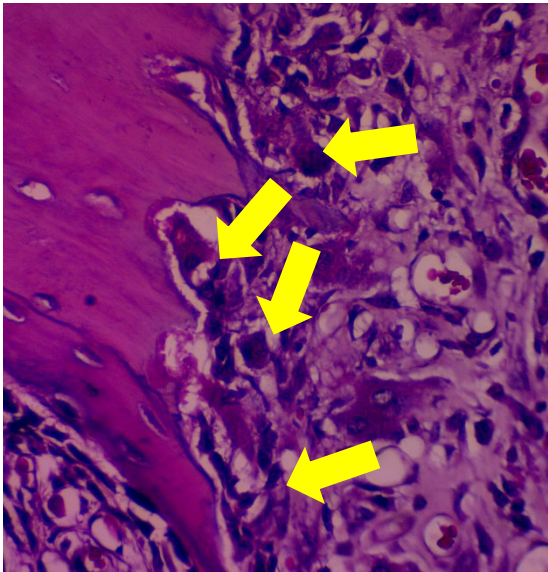
	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>D.E</b>	<b>MAX</b>	<b>MIN</b>	<b>p*</b>
<b>CONTROL</b>	5	4,50	0,71	5,00	4,00	<b>0,221</b>
<b>PREDNISONA</b>	5	5,50	0,71	5,00	6,00	

\*Prueba U de Mann-Whitney

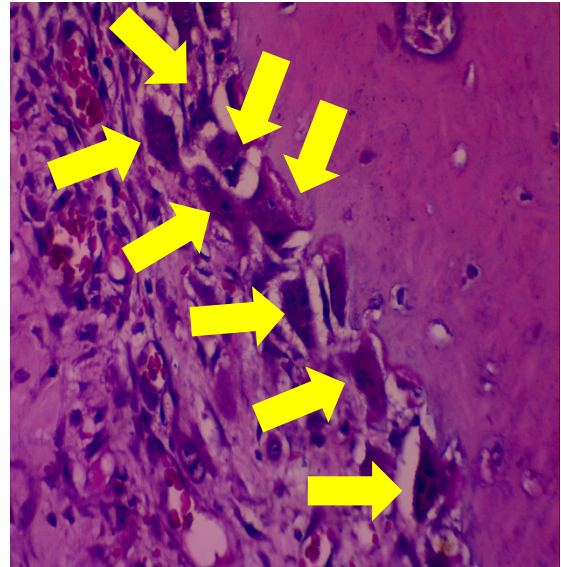
En la **Tabla 4** y **Figura 3** se observa que no existen diferencias significativas en el número de osteoclastos entre ambos grupos (control y prednisona) en el 7to día de evaluación (U de Mann-Whitney,  $p \geq 0,05$ ). Presentando en el día 7 de evaluación, el grupo control una cantidad de osteoclastos promedio de  $4,50 \pm 0,71$  y el grupo con prednisona obtuvo un promedio de  $5,50 \pm 0,71$ .



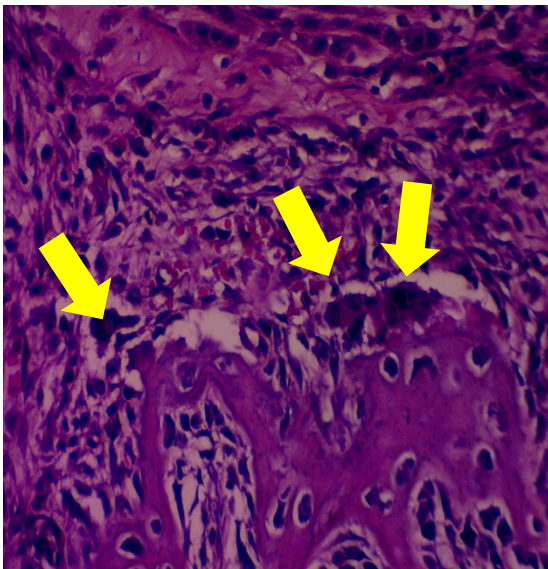
**Figura 3.** Comparación histológica del número de osteoclastos presentes en el hueso alveolar de las ratas bajo aparatología ortodóntica tratadas con prednisona y sin tratamiento por días de evaluación.



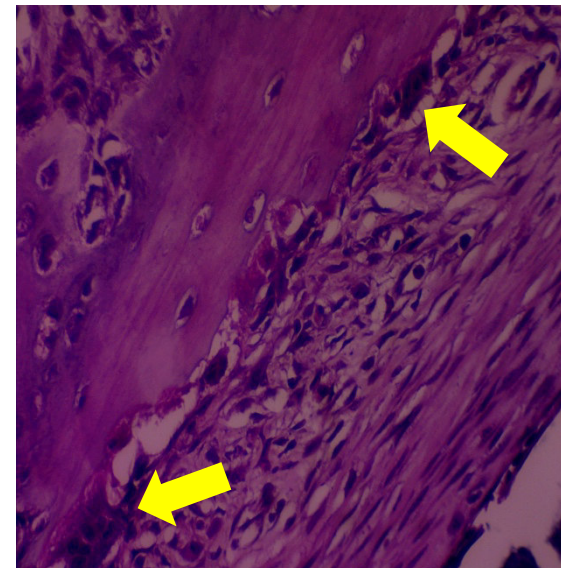
**A.** Grupo control al 3° día.



**B.** Grupo control al 5° día.



**C.** Grupo prednisona al 3° día.



**D.** Grupo prednisona al 5° día.

**Figura 4. Microfotografías de las muestras histológicas al 3° y 5° día de la colocación del aparato ortodóntico.** En A, B, C y D se presentan las microfotografías de las muestras histológicas del hueso alveolar de las ratas en los días 3 y 5 de evaluación del grupo control y experimental. Se aprecia una disminución del número de osteoclastos (fechas amarillas) en los grupos tratados con prednisona en comparación con los grupos control.

## V. DISCUSIÓN

El movimiento dentario ortodóntico es un proceso inflamatorio estéril generado por una fuerza externa que a su vez es producida por un aparato ortodóntico adaptado y activado (Brezniak & Wasserstein, 2002).

Los glucocorticoides son altamente efectivos en el tratamiento de afecciones inflamatorias y autoinmunes, pero su uso terapéutico está limitado por numerosos efectos adversos (Henneicke, Gasparini, Brennan-Speranza, Zhou, & Seibel, 2014). Investigaciones recientes han determinado que uno de los principales efectos adversos que están mediados a través de la acción de los glucocorticoides se da a nivel del hueso y específicamente en células reguladoras de la fisiología ósea como los osteoclastos (Cooper, Seibel, & Zhou, 2016).

En pacientes medicados con glucocorticoides, como por ejemplo, pacientes con asma bronquial, enfermedad inflamatoria crónica o enfermedad autoinmune, la maloclusión dentaria es una situación que podría presentarse y ser un problema revelante; en tratamientos ortodónticos de larga duración se debe valorar el efecto de los glucocorticoides sobre el movimiento dentario que se quiere generar por la ortodoncia, y por lo tanto en que magnitud esta medicación alteraría el desarrollo del tratamiento ortodóntico a realizar.

En el presente trabajo se evaluó el efecto de la prednisona, glucocorticoide de acción intermedia, sobre el movimiento dentario ortodóntico utilizándose un esquema de administración de prednisona de 5 días previos a la colocación de la aparatología ortodóntica hasta 7 días después de la colocación de la misma, realizándose las evaluaciones respectivas los días 1, 3, 5 y 7 de colocado el aparato disyuntor ortodóntico. Los resultados obtenidos nos muestran que la prednisona redujo la longitud del movimiento dentario ortodóntico en el primer y séptimo día de iniciado el tratamiento de ortodoncia en ratas, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el movimiento al tercer y quinto día de evaluación. En el estudio histológico se demostró que la prednisona disminuyó el número de osteoclastos en el tercer y quinto día de iniciado el tratamiento ortodóntico, por lo que también se reduce la reabsorción ósea, la cual es importante para el movimiento dentario; también se demostró que no se

evidenció diferencias estadísticamente significativas en el número de osteoclastos en el día 7 de evaluación con respecto al grupo control. La COX 2 influye positivamente en el proceso de movilidad dentaria (Hauber, y otros, 2008), al metabolizar al ácido araquidónico produce prostaglandinas que inducen inflamación, la cual favorece que la tasa del movimiento dentario se acelere (Brezniak & Wasserstein, 2002); los glucocorticoides, como la prednisona, son fármacos antiinflamatorios esteroideos que tiene como mecanismo de acción inhibir al gen que codifica a la enzima COX 2, inhibiendo su formación y reduciendo la inflamación tisular (Golan, Tashjian, Armstrong, & Armstrong), también inducen la formación de lipocortinas, bloqueando la actividad de la fosfolipasa A2, inhibiendo así la liberación de ácido araquidónico que a su vez influye en la síntesis de prostaglandina, leucotrienos o tromboxanos reduciendo la inflamación y por consecuencia al movimiento dentario (Watted, Proff, Péter, & Muhamad, 2014). Los corticosteroides reducen también la liberación de linfocinas, serotonina y bradicinina en el sitio lesionado, lo cual reduce también el movimiento dentario (Kalia, Melsen, & Verna, 2004). En terapias a corto plazo con corticoides, como el realizado en la presente investigación, se ha demostrado que se reduce significativamente el movimiento dentario (Pal, 2015) , ya que hay una supresión de la actividad osteoclástica y disminución en la maduración del osteoclasto, por lo que el proceso de reabsorción ósea en el área de presión se ve inhibido (Watted, Proff, Péter, & Muhamad, 2014). En pacientes sometidos a corticoterapias crónicas se recomienda realizar una mecánica ortodóncica con fuerzas reducidas y controlar al paciente más seguido, ya que en terapias crónicas se acelera los procesos de reabsorción ósea y se reduce la aposición al reducirse la absorción de calcio en el intestino y al incrementarse la activación de la parathormona (Vargas del valle, Piñeiro, Palomino & Torres, 2010).

Investigaciones realizadas por Henriques et al. (2012) obtuvieron resultados similares al presente trabajo, primeras investigaciones realizadas en ratones demostraron que la dexametasona a una dosis de 2mg/kg administrada por 14 días disminuyó la reabsorción ósea y el movimiento dentario en los primeros días de colocado la aparatología ortodoncica en ratones. Henriques y cols (2012) también realizaron estudios comparativos de radiografías periapicales y

panorámicas en humanos para comparar la reabsorción y aposición ósea en pacientes con tratamiento con glucocorticoides, en el cual se demostró que los glucocorticoides disminuyen la formación y reabsorción ósea, reduciendo así el movimiento dentario ortodóntico. Trabajos realizados por Retamoso et al. (2011) en ratas demostraron también que la administración de dexametasona en dosis de 2mg/kg en terapias de 14 días disminuyó la maduración del colágeno en la matriz ósea, teniendo como consecuencia la reducción en la velocidad del movimiento dentario ortodóntico en comparación con grupos controles en el que se les administró suero fisiológico y AINEs.

Otros trabajos realizados por Gonzales et al. (2009) compararon el efecto de la prednisolona a una dosis de 0.13 mg/kg y 0.67 mg/kg con los AINEs (meloxicam, celecoxib y aspirina) y su influencia en la velocidad del movimiento dentario ortodóntico en ratas utilizando terapias de dichos medicamentos en periodos de 2 semanas, los resultados obtenidos fueron que los grupos que recibieron dosis más altas de prednisolona (0.67 mg/kg) y celecoxib (AINE selectivo por COX 2) disminuyeron la velocidad del movimiento ortodóntico con respecto a los otros grupos experimentales (prednisolona a dosis bajas de 0.13 mg/kg, meloxicam y aspirina), dando una visión de la importancia de la enzima COX 2 para dicho movimiento dentario, estos resultados concuerdan con el del presente trabajo en el cual también se demostró que dosis elevadas de glucocorticoides (prednisolona a dosis de 20 mg/kg) disminuyen el movimiento dentario ortodóntico.

Ong et al. (2001) realizaron trabajos en el que se obtuvieron resultados similares al de la presente investigación al demostrar que la administración de prednisolona a dosis de 1 mg/kg en ratas con aparatología ortodóntica tuvo un efecto negativo en la velocidad del movimiento dentario ortodóntico mediante el efecto que poseen los glucocorticoides en la expresión de receptores GHR y IGF – IR en los tejidos peridentales. Otras investigaciones hechas por Colin et al. (2000) demostraron que la administración de prednisolona a dosis de 1 mg/kg desde 12 días antes de la colocación del aparato ortodóntico hasta 12 días después de la colocación de dicho dispositivo disminuye el movimiento dentario ortodóntico.

Se realizaron también trabajos que nos presentan resultados diferentes a los obtenidos en la presente investigación, como por ejemplo los trabajos realizados por Abtahi et al. (2014) en el cual se le colocó un disyuntor de 50 N de fuerza a conejos cuyo tratamiento farmacológico utilizado fue triamcinolona a dosis de 1 mg/kg durante 3 semanas, demostrándose que hubo una mayor formación de lagunas óseas y una mayor velocidad en el movimiento dentario en los conejos que recibieron triamcinolona con respecto al grupo control. Otras investigaciones realizadas por Lacerda et al. (2012) en el cual se hicieron revisiones sobre el efecto de diversos inmunosupresores como los glucocorticoides y su influencia en el movimiento dentario ortodóntico, demostraron que los glucocorticoides elevan el metabolismo óseo, la reabsorción ósea y por consecuencia aumentan la velocidad del movimiento dentario.

Trabajos realizados por Harraa et al. (2012) evaluaron los efectos de la metilprednisolona a dosis de 5 mg/kg durante tratamientos de 3 semanas en comparación con tratamientos de 7 semanas de glucocorticoides en ratas con aparatología ortodóntica, demostrando que en terapias cortas (3 semanas) la metilprednisolona aumenta la tasa de movimiento dentario. Otros estudios de Vandevska et al. (2010) tuvieron como objetivo determinar la influencia del estrés y el movimiento dentario, sabiéndose que el estrés induce la liberación de una mayor cantidad de corticoide endógeno, en el estudio se tuvo como resultado que en los grupos donde hubo una mayor cantidad de liberación de cortisol inducido por estrés hubo también un aumento de la velocidad del movimiento dentario en comparación con el grupo control que no recibió una carga de estrés inducido.

Bartzela et al. (2009) hicieron una revisión de 49 artículos científicos en la que tuvieron como objetivo evaluar la relación de los glucocorticoides, AINEs y bifosfonatos en el movimiento dentario ortodóntico, en dicha revisión se concluyó que en pacientes con terapia con glucocorticoides la velocidad del movimiento dentario aumenta a diferencia de pacientes en tratamientos con AINEs y bifosfonatos en los cuales la velocidad del movimiento dentario disminuye. Verna et al. (2006) hicieron estudios en el que se comparó tratamientos a corto plazo (3 semanas) y a largo plazo (7 semanas) con



glucocorticoides en ratas con aparatología ortodóntica, en el que se demostró que en terapias a corto plazo (3 semanas) la tasa del movimiento dentario ortodóntico aumenta en comparación al movimiento obtenido en terapias a largo plazo (7 semanas). Otros resultados bastante discutibles a comparación de los obtenidos por Verna (2006) son los que se obtuvieron en los trabajos realizados por Kalia et al. (2004) en el que se comparó el efecto de los glucocorticoides administrados a corto plazo (2 semanas) y a largo plazo (7 semanas) y su influencia en el movimiento dentario ortodóntico, teniendo como resultado que en terapias a largo plazo (7 semanas) se dio un aumento de la tasa de movimiento dentario en comparación a terapias a corto plazo con glucocorticoides (2 semanas), demostrándose que en terapias a corto plazo se inhibe la reabsorción ósea disminuyendo el movimiento dentario, lo cual concuerda a lo obtenido en la presente investigación en la que en terapias de glucocorticoides de 7 días la reabsorción ósea disminuye y también la velocidad del movimiento dentario ortodóntico en ratas.

Por todo lo expuesto anteriormente, evidenciamos que los corticoides presentan diversos efectos en la regulación ósea, esa regulación ósea que puede ser modificada por los corticoides va a influir en la velocidad del movimiento dentario producido por la aparatología ortodóntica. En el presente estudio se demostró que la administración de corticoides, como la prednisona, disminuye la reabsorción ósea y el movimiento dentario en el primer y séptimo día de la colocación de la aparatología ortodóntica, con reducción de la actividad de los osteoclastos al tercer y quinto día de evaluación, por lo que en pacientes con tratamiento con glucocorticoides la tasa del movimiento dentario ortodóntico se verá disminuida en los primeros días del tratamiento por aparatología ortodóntica.

## VI. CONCLUSIÓN

1. Existe una diferencia significativa en la reducción del movimiento dental ortodóntico en el grupo tratado con prednisona en comparación con el observado en el grupo control en los días 1 y 7 de iniciado el tratamiento ortodóntico, no habiendo diferencia estadísticamente significativa en los días 3 y 5 de la evaluación.
2. Existe una diferencia significativa en la reducción de la distancia interincisiva en el movimiento dental ortodóntico en el grupo con prednisona en comparación con lo observado en el grupo control en los días 1 y 7 de iniciado el tratamiento ortodóntico, no habiendo diferencia estadísticamente significativa en los días 3 y 5 de la evaluación.
3. Existe una disminución del número de osteoclastos en el grupo tratado con prednisona a comparación con el grupo control en los días 3 y 5 de evaluación, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el día 7.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda en una futura investigación comparar terapias con glucocorticoides a corto, mediano y largo plazo y su influencia en el número de osteoclastos y en la velocidad del movimiento dentario ortodóntico.
2. Se recomienda trabajar en una futura investigación en otros modelos animales experimentales como cobayos o conejos.
3. Se recomienda en un futuro estudio comparar diversos tipos de agentes glucocorticoides, de acción corta, intermedia y prolongada y su influencia en el movimiento dentario ortodóntico.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abtahi, M., Shafae, H., Saghravania, N., Peel, S., Giddon, D., & Sohrabi, K. (2014). Effect of Corticosteroids on Orthodontic Tooth Movement in a Rabbit Model. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* , 38 (3), 285 - 290.

Abuabara, A. (2008). Aspectos biomecánicos de la reabsorción radicular externa en terapia ortodóncica. *Odontología Clínica* , 1, 21-25.

Andrade, I., Taddei, S., & Souza, P. (2012). Inflammation and Tooth Movement: The Role of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors. *Seminars in Orthodontics*, 18 (4), 257-269.

Bartzela, T., & Maltha, J. (2016). Medication Effects on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. Springer International Publishing Switzerland, 1, 133-159.

Bartzela, T., Türp, J., Motschall, E., & Malthad, J. (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135 (1), 16-26.

Brezniak, N., & Wasserstein, A. (2002). Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption. Part I: The Basic Science Aspects. *Angle Orthodontist*, 72(2), 175-179.

Capelli, J., Kantarci, A., Haffajee, A., Teles, R., Fidel, R., Figueredo, C. (2011). Matrix Metalloproteinases and Chemokines in the Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movement. *European Journal of Orthodontics*, 33 (6), 705-711.

Centro Nacional de Productos Biológicos, I. (2008). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio. Instituto Nacional de Salud, Lima.

Colin, K., Laurence, J., Douglas, H., Taverne, A., & Symons, A. (2000). Orthodontic Tooth Movement in the Prednisolone-Treated Rat. *Angle Orthodontist*, 70 (2), 118-125.

Cooper, M., Seibel, M., & Zhou, H. (2016). Glucocorticoids, bone and energy metabolism. *BONE* , 82, 64 - 68.

Diravidamani, K., Kumar, S., & Agarwa, V. (2012). Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4 (2), 299-303.

Dolce, C., Malone, S., & Wheeler, T. (2002). Current Concepts in the Biology of Orthodontic Tooth Movement. *Seminars in Orthodontics*, 8 (1), 6-12.

Golan, D., Tashjian, A., Armstrong, E., & Armstrong, A. (2012). *Principios de Farmacología: Bases Fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico* (3<sup>o</sup> edición) The Point.

Gonzales, C., Hotokezakab, H., Matsuoc, K., Shibazakid, T., Yozgatiana, J., Darendelilere, A., & Yoshida, N. (2009). Effects of Steroidal and Nonsteroidal Drugs on Tooth Movement and Root Resorption in the Rat Molar. *Angle Orthodontic*, 79 (4), 715-726.

Grant, M., Wilson, J., Rock, P., & Chapple, L. (2012). Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 35 (5), 644-651.

Han, E., Choi, I., Kim, H., Kang, Y., Park, J., Lim, J., ... Choi, J. (2009). Inhaled Corticosteroid-Related Tooth Problems in Asthmatics. *Journal of Asthma*, 46 (2), 160-164.

Harraa, S., & Salih, M. (2012). Orthodontic Tooth Movement In Low-dose for Different Courses Methylprednisolone-treated Rats. *International Journal of Advanced Biological Research*, 2 (3), 545-551.

Hauber, G., Flávio, D., Pereira, J., Célia, V., Dias, E., Duarte, P., & Ferraz, M. (2008). Effects of Short- and Long-Term Celecoxib on Orthodontic Tooth Movement. *Angle Orthodontist*, 78 (5), 860-865.

Henneicke, H., Gasparini, S., Brennan-Speranza, T., Zhou, H., & Seibel, M. (2014). Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25 (4), 197 - 211.

Henriques, L., Lima, R., Borges, L., Trindade, A., & Tanaka, O. (2012). Non -steroidal and steroidal anti-inflammatory use in the context of orthodontic movement. *European Journal of Orthodontics*, 34 (5), 531-535.

Henriques, L., Lima, R., Borges, L., Trindade, A., & Tanaka, O. (2012). The action of corticosteroids on orthodontic tooth movement: A literature review. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 34 (5), 531-535.

Herrera, M., & Rosas, M. (2009). Frecuencia de respiración oral en niños con maloclusión. *Revista Odontológica Mexicana*, 3 (2), 91-98.

Holgado, S., Sanmartí, M., & Valls-Roc, M. (2003). Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Piel*, 18 (1), 30-35.

Kadmiel, M., & Cidlowski, J. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34 (9), 518-530.

Kalant, H., & Roschlau, W. (2002). *Principios de Farmacología médica* (6<sup>o</sup> edición). OXFORD.

Kalia, S., Melsen, B., & Verna, C. (2004). Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthodontic Craniofacial Research*, 7 (1), 26-34.

Lacerda, R., Mesquita, M., Torres, R., Martins, M., & Gomes, M. (2012). Immunosuppressants: Implications in Orthodontics. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17 (2), 55-61.

Landínez, R., Romero, M., & Maurice, E. (2014). Efectos de la prednisona sobre la función renal a corto plazo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada. *Medicina Interna*, 30 (3), 176 - 192.

Lee, K., Park, Y., Yu, H., Choi, S., & Yoo, Y. (2004). Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125 (2), 168-177.

Longui, C. (2007). Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *Jornal de Pediatria*, 83 (5), 163-171.

Lopez Bellido, R. (2004). Valoración del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a ciguía de terceros molares inferiores. Tesis para optar el Título de Cirujano Dentista, Universidad Mayor de San Marcos, Lima.

Madureira, D., De Albuquerque, S., Nogueira, M., Abreu, G., Pretti, H., Bastos, E., Da Silva, T. (2012). Kinetics of interleukin-6 and chemokine ligands 2 and 3 expression of periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142 (4), 494-500.

Mendieta, S., Zavala, K., & Malta, A. (2014). Uso de Prednisona en tableta de 5 mg y 50 mg en pacientes de 35 - 80 años diagnosticados con pénfigo de forma clásica, ingresados en sala de varones y mujeres del Centro Nacional Dermatológico Dr. Francisco Gómez Urcuyo. Managua, Nicaragua. Enero - Septiembre 2013. Tesis para el licenciamiento en Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

Narváez, V. (2014). El concepto de ciencia como sistema, el positivismo, neopositivismo y las "investigaciones cuantitativas y cualitativas". *Salud Uninorte*, 30 (2), 227-244.

Ong, C., Joseph, B., Waters, M., & Symons, A. (2001). Growth Hormone Receptor and IGF-I Receptor Immunoreactivity During Orthodontic Tooth Movement in the Prednisolone-Treated Rat. *Angle Orthodontist*, 71 (6), 486-493.

Pal, V. (2015). Drug Induced Orthodontic Tooth Movement- A Review. *Journal of Advanced Medical and Dental* , 1 (3), 191-195.

Pereira, C., Da cunha, N., Machado, & Lacerda, C. (2012). Histomorphometric study of the periodontal ligament in the initial period of orthodontic movement in wistar rats with induced allergic asthma. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142 (3), 333-338.

Polit, D., & Hungler, B. (2000). *Investigación Científica en Ciencias de la Salud*. (6° edición) Mc Graw - Hill Interamericana.

Puigdollers, A. (2001). Crecimiento craneo facial y biología del movimiento dentario. Aplicaciones clínicas. *Revista Española de Ortodoncia*, 31, 145-152.

Retamoso, I., Knop, I., Shintcovsk, R., Vinicius, J., Machado, M., & Tanaka, O. (2011). Influence of Anti-Inflammatory Administration in Collagen Maturation Process During Orthodontic Tooth Movement. *Microscopy Research and Technique*, 74 (8), 709–713.

Roberts-Harry, D., & Sandy, J. (2004). Orthodontics. Part 11: Orthodontic Tooth Movement. *British Dental Journal*, 197 (7), 391–394.

Rozen, D., Khoo, E., El Sayed, H., Niederman, R., McGowan, R., Alikhani, M., Teixeira, C. (2015). Accelerated Tooth Movement: Do We Need a New Systematic Review?. *Seminars in Orthodontics*, 21 (3), 224-230.

Seguel, F., Valenzuela, S., & Sanhueza, O. (2012). Corriente Epistemológica Positivista y su Influencia en la Generación del Conocimiento en Enfermería. *AQUICHAN* , 12 (2), 160-168.

Symons, A. (2003). Reduced Growth Hormone Receptor Immunoreactivity in Osteoclasts Adjacent to the Erupting Molar in the Incisor-Absent (Osteopetrotic) Rat. *European Journal of Oral Sciences*, 111 (6), 503–509.

Tarvade, S., & Daokar, S. (2014). Osteoporosis and Orthodontics: A Review. *Scientific Journal of Dentistry* , 1, 26 - 29.

Teixeira, C., Khoo, E., Tran, J., Chartres, I., Liu, Y., Thant, L., ... Alikhani, M. (2010). Cytokine Expression and Accelerated Tooth Movement. *Journal of Dental Research*, 89 (10), 1135-1141.

Vandevska, V., & Murison, R. (2010). Emotional Stress and Orthodontic Tooth Movement: Effects on Apical Root Resorption, Tooth Movement, and Dental Tissue Expression of Interleukin-1 Alpha and Calcitonin Gene-related Peptide Immunoreactive Nerve Fibres in Rats. *European Journal of Orthodontics*, 32 (3), 329–335.

Vargas del Valle, P., Piñeiro, M., Palomino, H., Torres, M. (2010). Factores modificantes del movimiento dentario ortodónico. *Avances en Odontoestomatología*, 26 (1), 45-53.

Verna, C., Hartig, L., Kalia, S., & Melsen, B. (2006). Influence of Steroid Drugs on Orthodontically Induced Root Resorption. *Orthodontic Craniofacial Research*, 9 (1), 57-62.

Vinod, K., Vijayaraghavan, N., Manoharan, M., Raj, J., Davidovitch, Z. (2012). The Effects of Drug Intake by Patients on Orthodontic Tooth Movement. *Seminars in Orthodontics*, 18 (4), 278-285.

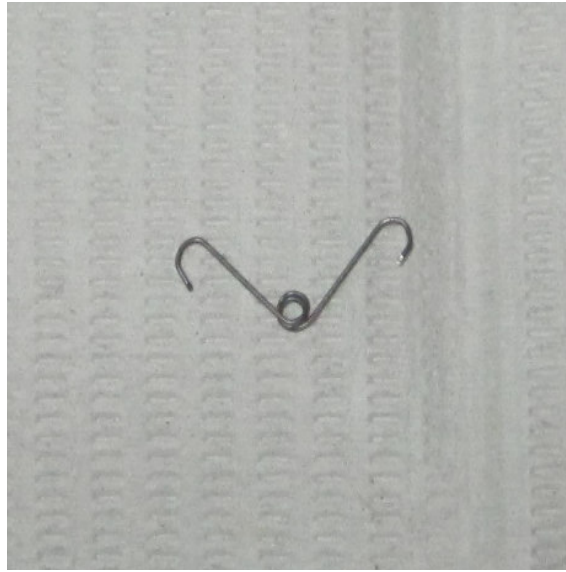
Watted, N., Proff, P., Péter, B., & Muhamad, A. (2014). Influence of Drugs on Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 2 (4), 9-16.

Zaib, J., Amin, T., Singh, R., Gupta, A., Jangral, S., & Jamwal, A. (2013). Influence of Drugs on Orthodontic Tooth Movement: A Review. *International Journal of Contemporary Dentistry*, 4 (1), 1-4.



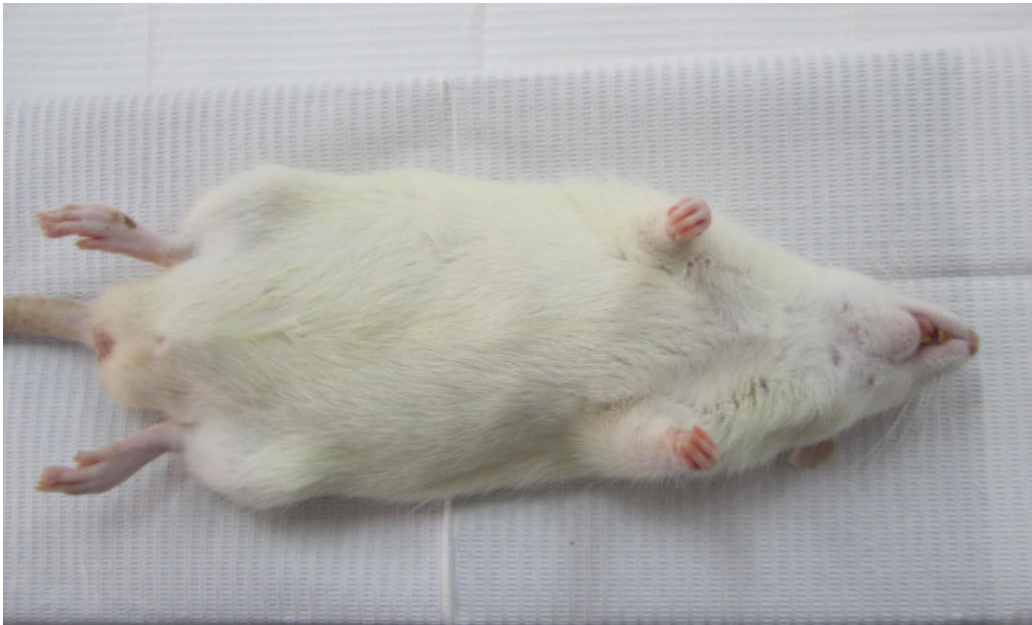
## **IX. ANEXOS**

## Anexo 1. Elaboración del alambre disyuntor



Doblez de 3 vueltas, de 2 mm de diámetro, con brazos de 10 mm de longitud, de alambre 0.016 de aleación beta-titanio

## Anexo 2. Anestesia general con Pentobarbital sódico



Administración de pentobarbital sódico a dosis de 30mg/kg por vía intraperitoneal

### **Anexo 3. Fresado de los incisivos**



Realización del desgaste de los incisivos con una fresa de fisura

### **Anexo 4. Preparación culminada de las piezas dentarias**



Piezas dentarias listas para la adaptación del aparato ortodóntico

## Anexo 5. Grabado de los dientes



Grabado de los dientes con acido ortofosfórico

## Anexo 6. Colocación del aparato ortodóntico



Colocación del aparato ortodóntico

## Anexo 7. Fijación del aparato ortodóntico con resina



Fijación del aparato ortodóntico con resina Transbond

## Anexo 8. Aparato ortodóntico colocado



Aparato ortodóntico colocado y activado

## Anexo 9. Administración de prednisona



Administración de prednisona 20mg/kg cada 12 horas

## Anexo 10. Medición de la distancia interincisiva



Medición de la distancia interincisiva con un calibrador digital



