



CONSEJO FACULTAD DE SALUD
RESOLUCIÓN No. 026
Febrero 12 de 2019

*"Por la cual se otorga Mención **MERITORIA** a Trabajo de Investigación"*

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, en uso de las atribuciones que le confiere la Resolución No. 086 del 21 de Septiembre de 2006, emanada del Consejo Académico.

RESUELVE:

ARTÍCULO ÚNICO: *Otorgar mención **MERITORIA** al Trabajo de Investigación presentado por el estudiante **JUAN FERNANDO ARISTIZABAL PÉREZ** código 170044, de la Maestría en Ciencias Odontológicas, titulada: "Efecto del Polimorfismo de Interleuquina 1-Beta en el Tiempo de Tratamiento de Pacientes Sometidos a una Técnica de Piezocisión Modificada".*

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Santiago de Cali, a los 12 días del mes de Febrero de 2019


JESÚS ALBERTO HERNÁNDEZ SILVA
Presidente


ALEXANDRA CERÓN ORTEGA
Secretaria

**Efecto del polimorfismo de interleuquina 1-beta en el tiempo de tratamiento de
pacientes sometidos a una técnica de piezocisión modificada**

Juan Fernando Aristizábal DDs.

**Trabajo de investigación para optar al título de Maestría en Ciencias
Odontológicas**

Asesores:

**Mario Ortíz, DDs, MSc
Profesor, Departamento de Morfología
Universidad del Valle, Cali. Colombia**

**Héctor Ríos Héctor Ríos DDs, PhD
Profesor, Departamento de Periodoncia y Medicina Oral
University of Michigan. USA**

**Asesor Estadístico
Carlos Martínez, DDs MSc Epidemiología
Profesor Escuela de Odontología Universidad del Valle
Profesor Colegio Universitario Colombiano**

**Universidad del Valle
Facultad de salud
Escuela de odontología
Santiago de Cali**

2018

Resumen:

Objetivo: Evaluar la correlación entre el polimorfismo de la IL1- β (interleukin 1 beta [Homo sapiens (human)]+3954) y la velocidad de movimiento dentario expresada en tiempo total de tratamiento, y tiempo total de alineamiento, en un grupo de pacientes sometidos a técnicas de aceleración de movimiento (Decorticación alveolar selectiva en abordaje tipo piezocisión con y sin el uso de una matriz colágenas 3D de origen porcino (Mucograft®).
Diseño: Anidado a un ensayo clínico controlado, con 40 pacientes voluntarios sanos, estables periodontalmente, que presentaban maloclusión de Clase I con apiñamiento grado II o III y que requerían tratamiento de ortodoncia. Se aisló el ADN de una muestra de sangre mediante el estuche Quick DNA miniprep plus (Zymo D4068). Para detectar el polimorfismo genético del nucleótido +3954 C>T en el gen de la interleuquina 1 beta (IL-1 β), se utilizó un ensayo de PCR en tiempo real prediseñado TaqMan® de genotipificación de polimorfismo de nucleótido único (SNP) para IL-1 β (rs1143634) de Applied Biosystems (ABI).
Resultados: 37 participantes completaron el estudio, con edad promedio de 25.45 ± 6.23 y el 29.73% fueron mujeres. La duración media de tratamiento ortodóntico completo fue 409.62 ± 120.29 días. En 11 individuos el alelo 2 (T) fue heterocigota junto con el alelo 1 (T/C) y 26 individuos todos fueron homocigotos para el alelo 1 (C/C). Ningún sujeto resultó homocigoto para el SNP (T/T). Las características inmunológicas del paciente permiten el diagnóstico y posible manejo terapéutico genético son el futuro de tratamientos ortodónticos más exitosos centrados en los pacientes y sus necesidades.

Palabras Claves: Citoquina, interleuquina 1beta, polimorfismo, Ortodoncia.

1. Introducción.

Durante el movimiento dental inducido por un estímulo/fuerza física, se presentan una serie de fenómenos biológicos que involucran reacciones moleculares complejas del hueso alveolar, el ligamento periodontal (PDL), la encía, el componente vascular y las redes neuronales (1). La mecanotransducción inicia con eventos similares a la inflamación que desencadenan actividad osteoclástica y osteoblástica, lo que conduce a la reabsorción ósea y la aposición a expresar el movimiento dental a través del modelado y remodelado del hueso alveolar (2).

El conocimiento actual en ciencia básica, biología celular y molecular muestra que el enfoque para comprender los mecanismos del movimiento dental debe evaluarse desde diferentes perspectivas. Esto incluye reconsiderar muchos de los conceptos clásicos de las teorías de movimientos dentales de ortodoncia.

La velocidad del movimiento de los dientes depende de la respuesta biológica de los tejidos al estrés mecánico, producido por las fuerzas ortodóncicas sobre el ligamento periodontal y el hueso alveolar(3). Esta respuesta biológica es el producto de eventos moleculares que implican la síntesis y liberación local de varios biomarcadores y citoquinas, que desencadenan una respuesta inflamatoria, lo que provoca un microambiente favorable para la remodelación ósea (4,5). La IL-1 es un polipéptido producido principalmente por las células del linaje fagocítico mononuclear, y por lo general promueve respuestas proinflamatorias(6). Estudios anteriores han demostrado que esta respuesta biológica de los tejidos periodontales sobre las fuerzas ortodóncicas puede variar entre individuos según las características genéticas específicas de cada individuo, siendo el polimorfismo de la interleuquina 1 (IL-1) uno de los factores determinantes conocidos actualmente para esta variación interindividual (7). La IL-1 tiene dos variantes: alfa y beta. De estas dos formas, se cree que la IL-1 β es más potente para la resorción ósea y la inhibición de la formación de hueso (8), en consecuencia, su papel en el movimiento dental ortodóncico ha sido el foco de estudios anteriores (9,10).

Los estudios de polimorfismos de nucleótido único (SNP), como los del conjunto de genes IL-1, demuestran diferencias regionales y étnicas en las frecuencias alélicas (11) y la interacción entre los SNP (12). La genética asociada con procesos fisiológicos normales, como la remodelación ósea, en individuos generalmente sanos, como la mayoría de los pacientes de ortodoncia, permite identificar y medir muchos de los factores ambientales candidatos asociados con el fenotipo: la velocidad del recambio óseo y el movimiento dental ortodóncico (13). Se ha reportado que el genotipo IL-1B (+3954) tiene un efecto significativo durante el movimiento dental participando como un agente biológicamente activo en la modelación y remodelación ósea durante la ortodoncia (14) el índice de actividad (IA) promedio de los niveles de citoquinas (15) y la velocidad de movimiento del diente se relacionaron positivamente con el aumento de la IL-1 β en sitios experimentales y fue ventajoso para un movimiento dental más rápido (7,16,17).

Se han introducido técnicas novedosas para acelerar el movimiento dental ortodóncico, las cuales pueden clasificarse brevemente como quirúrgicas y no quirúrgicas. En la categoría no quirúrgica existen desde la posibilidad farmacológica hasta la vibración mecánica, en las aproximaciones quirúrgicas están desde el movimiento en bloque alveolar pasando por las técnicas de decorticación alveolar selectiva hasta la cirugía primero (18–20).

La aceleración quirúrgica del movimiento dental, ha ganado impulso e interés durante los últimos 10 años (21,22). Según Wilcko (23), la decorticación alveolar es la lesión tisular que induce el fenómeno de aceleración regional (RAP), que consiste en una serie de cambios bioquímicos locales que desencadenan y promueven un aumento en el flujo sanguíneo del alveolar. Hueso durante el proceso de cicatrización con estimulación y aumento de la remodelación ósea. Este proceso ha sido descrito como la base biológica del movimiento acelerado en ortodoncia (24).

En 2009 Dibart et al. presentan un nuevo procedimiento mínimamente invasivo llamado Piezocision™ (24). Esta abordaje combina microincisiones en la encía con túneles que permite el injerto de tejidos duros o blandos y la decorticación piezoeléctrica del hueso

(25,26). Este enfoque permite además de acelerar la velocidad del movimiento con molestias mínimas y una gran aceptación del paciente, permitiendo el potencial de refuerzo del fenotipo peridontal, Debido al agregado de injertos (hueso y/o tejido blando) (27).

Teniendo en cuenta los defectos pre-existentes de la anatomía alveolar que pueden presentarse en pacientes ortodóncicos (Fenestraciones y dehiscencias), es favorable considerar utilizar además de material de injerto óseo (Autoinjertos-Xenoinjertos o Aloinjertos) usar matrices colágenas para buscar el mismo efecto regenerativo y de protección en pacientes con biotipos delgados donde estos factores de riesgo puedan comprometer la estabilidad periodontal creando zonas potencialmente más vulnerables a los retos mecánicos y microbiológicos. Actualmente, el uso de matrices colágenas 3D de origen porcino (Mucograft®) representa una alternativa prometedora para proteger y restaurar dimensionalmente el biotipo periodontal. El uso de este xeno-injerto promueve procesos regenerativos del complejo mucogingival con un soporte angiogenico favorable que minimiza el riesgo de efectos adversos y promueva una apariencia estéticamente adecuada (28–30). Esta matriz ha sido ampliamente estudiada en el ámbito clínico con varios estudios que muestran resultados estéticos prometedores (30–32).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la correlación entre el polimorfismo de la IL1- β (interleukin 1 beta [Homo sapiens (human)]+3954) y la velocidad de movimiento dentario expresada en tiempo total de tratamiento, y tiempo total de alineamiento, en un grupo de pacientes sometidos a técnicas de aceleración de movimiento (Decorticación alveolar selectiva en abordaje tipo piezocisión con y sin el uso de una matriz colágenas 3D de origen porcino (Mucograft®).

2. Antecedentes del problema y su respectivo interrogante de investigación.

Pocos autores han propuesto factores mecánicos, biológicos y genéticos relacionados con el tiempo de tratamiento ortodóncico. Los estudios de Iwasaki entre 2001 y 2009 (7,16,17,33) evalúan la velocidad de movimiento en grupos de pacientes con diseño de bloque incompleto equilibrado, con tensiones asignadas aleatoriamente, muestra el índice de actividad de la IL-1 en muestras de fluido crevicular en pacientes sometidos al tratamiento tradicional de ortodoncia con extracciones del primer premolar superior y fuerzas mecánicas continuas para la retracción de los caninos maxilares con seguimientos hasta 84 días. En el 2006 Yamaguchi realiza un estudio donde evalúa los valores medios de SP e IL-1 β para los dientes tratados con ortodoncia tradicional, usando extracción de los primeros premolares superiores antes de colocar los soportes y el alambre, encontrando que es un aumento de la IL-1 β después de 8, 24 y 72 horas.

Falta información fundamental sobre las variables genéticas que afectan el modelado del hueso oral y el movimiento de los dientes en humanos, no solo en los tratamientos tradicionales de ortodoncia con variaciones en la fuerza de tensión de alambres, sino también en los tratamientos ortodóncicos acelerados, donde se mezclan técnicas mecánicas y quirúrgicas para obtener los mejores resultados y en poco tiempo. Esta falta de información es una barrera para una mejor comprensión de la remodelación ósea oral y la eficiencia del tratamiento de ortodoncia.

Por lo anterior en el presente estudio se plantea la pregunta de investigación: ¿La presencia del polimorfismo de la IL1- β varía el tiempo total de tratamiento y tiempo total de alineamiento, en los pacientes sometidos a técnicas de aceleración de movimiento (Decorticación alveolar selectiva en abordaje tipo piezocisión con y sin el uso de una matriz colágenas 3D de origen porcino (Mucograft®)?

3. Formulación del problema.

Los tratamientos de Ortodoncia representan la mejor manera para solucionar las maloclusiones dentarias en términos de presencia de malposiciones. Para lo anterior se han desarrollado técnicas que van desde las bandas en todos los dientes, brackets y aparatología fija, así como aparatos removibles y alineadores.

Una de las limitantes en la aceptación y decisión de tratamiento por parte de los pacientes está ligado al tiempo de duración de los tratamientos. A lo anterior se suma que la evidencia muestra riesgos naturales con los tratamientos demasiado prolongados. Para intentar mejorar estas situaciones se ha desarrollado algunas técnicas con el fin de acelerar el movimiento de Ortodoncia, las mismas van desde irradiación con láser de baja intensidad, dispositivos de vibración mecánica, manejo de fármacos y hasta técnicas de decorticación alveolar selectiva para producir injuria controlada en el hueso.

Igualmente, de manera tímida se ha trabajado en la aproximación genética para permitir los mismos efectos de aceleración. Algunos reportes de literatura han mostrado que el polimorfismo de la Interleukina 1 Beta (IL1- β) podría alterar el patrón de rapidez de movimiento dentario. Sin embargo, no hay reportes de literatura que hayan correlacionado la presencia de este polimorfismo con la velocidad de movimiento sumado a técnicas adicionales de injuria controlada del hueso.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Correlacionar el efecto del polimorfismo de la IL1- β con el tiempo de tratamiento dental en pacientes sometidos a piezocisión modificado para aceleración de movimiento.

4.2 Objetivos Específicos

- Analizar la presencia del polimorfismo de la IL1- β en la muestra de pacientes.
- Categorizar la presencia del polimorfismo de la IL1- β con las aproximaciones quirúrgicas de decorticación alveolar selectiva con y sin membranas colágenas (Mucograft).
- Determinar la correlación de la presencia del polimorfismo de la IL1- β con el tiempo total de tratamiento en los pacientes tratados.
- Determinar la correlación de la presencia del polimorfismo de la IL1- β con el tiempo de alineación en los pacientes tratados.

5. Justificación

Numerosas estirpes celulares son capaces de secretar la IL-1, pero su producción viene determinada genéticamente por los genes IL-1A, IL-1 β e IL-1RN, localizadas en la posición 2q13 y muy próximos entre sí. Estos genes son polimórficos y por tanto susceptibles de sufrir cualquier tipo de variación genética. El polimorfismo genético es un tipo de mutación monogénica, en el que se produce la sustitución de un par de bases nitrogenadas por otro par distinto. Ello, puede originar la sobreproducción de la proteína codificada lesionando los tejidos de inserción del diente.

Diferentes estudios han demostrado que las citoquinas con actividad de resorción ósea incluyen IL-1 β , IL-1A, factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfotoxina (LT). Se ha encontrado que la IL-1 β es el principal factor activador de osteoclastos (OAF) y otras citoquinas. Stashenko (1-5) encontró que la IL-1 β era 13 veces más potente que la IL-1A y 1000 veces más potente que cualquiera de TNF o LT en la estimulación de la resorción ósea. La sinergia entre ambas formas de IL-1 y TNF o LT resulta en un aumento del doble en la actividad de IL-1, y un aumento de 100 veces en la actividad de TNF o LT. Sin embargo, incluso con una sinergia óptima, IL-1 β es 20 veces más potente en la inducción de la resorción ósea que TNF o LT. Debido a que IL-1 β es considerablemente más potente que TNF y LT en la estimulación de la resorción ósea, ya sea solo o en condiciones sinérgicas, es poco probable que el TNF y LT sean responsables de más de una proporción menor de la actividad total de resorción ósea.

Según Kornman (6), se considera a un individuo "genotipo positivo" para los genes de la IL-1, cuando poseen al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos

para el gen de la IL-1A y al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos para el gen de la IL1- β . El término “alelo 2” se emplea para definir la segunda forma más frecuente de encontrar una secuencia de nucleótidos de un determinado alelo.

Evaluar el perfil molecular del polimorfismo de la IL1- β podría indicar una ventaja terapéutica en la velocidad de movimiento dentario cuando los pacientes son sometidos a técnicas de aceleración de movimiento. Por lo anterior el objetivo del presente estudio es correlacionar el efecto del polimorfismo de la IL1- β en la velocidad de movimiento dental en pacientes sometidos a piezocisión modificado para aceleración de movimiento.

6. Marco teórico-conceptual – contextual

6.1 Principios biofísicos del movimiento dental ortodóntico

Muchas capas de reacciones en red se producen en y alrededor de ligamento periodontal y las células de hueso alveolar que cambian la fuerza mecánica en eventos moleculares (transducción de señales) y el movimiento dental ortodóntico. Los osteoblastos y los osteoclastos son sensibles comunicadores del entorno al genoma, capaces de restaurar la homeostasis del sistema perturbado por la mecánica de ortodoncia. Cinco micro-ambientes se alteran por la fuerza de ortodoncia: matriz extracelular, membrana celular, citoesqueleto, matriz de proteína nuclear, y genoma (34).

Para comprender los sistemas que involucran el movimiento dental ortodóntico, se debe partir del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). La tecnología actual permite la detección individual de transcritores de ARNm por célula (35). El conocimiento de la expresión génica durante la diferenciación osteoblástica proporciona información sobre la interacción de los genes relacionados con el metabolismo óseo y también proporciona información útil en el descubrimiento de genes causantes de enfermedades del metabolismo óseo. La expresión génica simultánea se estudia en micro arreglos comercialmente disponibles que permiten la unión complementaria y el análisis de muestras de ADN experimentales con secuencias de ADN conocidas (36,37).

Debido a que el hueso es un tejido mineralizado, todos los cambios en la forma ósea externa ocurren a lo largo de superficies periósticas vascularizadas a través de eventos

de modelado anabólicos y catabólicos no acoplados. El modelado cambia la forma, tamaño y / o posición de los huesos en respuesta a la carga mecánica y / o injuria(13). Los descubrimientos en la biología molecular, la genética ósea y la fisiología del tejido conectivo, han permitido entender un poco mejor la dinámica del movimiento dental ortodóncico(38). Aunque muchos genes controlan el complejo proceso de la osteogénesis, el factor de transcripción (TF) “core binding factor Alpha” (*Cbfa1*), *TF*Cbfa1** es el marcador más temprano y específico que expresa la formación de hueso (39). Otros genes formadoras de hueso codifican proteínas para GFs, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), y moléculas de señalización internas asociadas-GF (40). Es importante destacar que, la diferenciación y la proliferación de osteoblastos son procesos separados controlados por diferentes genes (41).

La remodelación es la rotación del hueso que está relacionada con la maduración ósea, el mantenimiento del esqueleto y el metabolismo mineral. Existen importantes diferencias entre el modelado óseo y la remodelación que son relevantes para la práctica clínica. En la literatura ortodóncica, el término remodelación ósea se aplica comúnmente a todos los cambios óseos, por su parte, el modelado óseo esta mediado mecánicamente de la adaptación esquelética que es la base fisiológica de la ortodoncia y la ortopedia dentofacial (42,43).

La modelación y remodelación ósea son actividades de cooperación que se componen de mecanismos regulados, coordinado y redundantes de señalización intercelular. La investigación a nivel molecular ha descubierto información sobre el gran número de agentes y mecanismos complejos involucrados (Tabla 1).

Tabla 1. Sustancias óseas activas candidatas con polimorfismos heredables

Sustancias óseas activas	Abreviatura	Actividad relacionada con el hueso
Proteína-2 morfogenética ósea	BMP-2	Diferenciación de osteoblastos
Calcitonina	CT	Formación de hueso
Receptor de calcitonina	CTR	Formación de hueso
Colágeno tipo I (α 1)	COLIA1	Proteína de la matriz del hueso
Estrógeno receptor- α	ER- α	Disminución del riesgo de fractura
Estrógeno receptor- β	ER- β	Densidad ósea
Hormona de crecimiento	GH	Formación de hueso
Insulina factor de crecimiento-1	IGF-1	Formación de hueso
Interleukina-1 β	IL-1 β	Resorción ósea
Receptor Antagonista de interleukina-1	IL-1RA	IL-1 β antagonista
Interleukina-6	IL-6	Resorción ósea
Lipoproteínas relacionada a receptor-5	LRP5	Densidad ósea
Matriz metaloproteínasa-9	MMP-9	La densidad ósea / remodelación
Osteoprotegrina	OPG	Prevención de la resorción ósea
Receptor de la hormona paratiroidea	PTHrP	La formación de hueso

Sustancias óseas activas	Abreviatura	Actividad relacionada con el hueso
Factor de crecimiento transformante- β 1	TGF- β 1	Resorción ósea
Receptor de la Vitamina D	VDR	Densidad ósea

*Tomada de Iwasaki 2008 (13).

Los osteoblastos son ahora reconocidos como las células que controlan tanto la resorción y las fases de formación del ciclo de remodelación, y los estudios de receptores han demostrado que ellos pueden ser las células diana para los agentes de resorción en el hueso. Los osteoblastos se perciben como una célula fundamental, en el control de muchas de las respuestas de los huesos de la estimulación con hormonas y las fuerzas mecánicas (42).

Los osteoclastos son células multinucleadas especializadas que se desarrollan a partir de células hematopoyéticas de monocitos. Sus propiedades únicas incluyen la adhesión a la matriz ósea y la secreción de enzimas líticas y de ácidos que destruyen estructuras minerales y proteínas. Al menos 24 genes y 60 proteínas están implicadas en la regulación positiva y negativa de la función de la osteoclastogénesis y osteoclastos (44,45).

Roberts et al. consideran la resorción ósea en la superficie del ligamento periodontal (PDL), una limitación de la velocidad en movimiento dental ortodóncico. El éxito clínico también depende de genes de osteoclastos y osteoblastos normales que expresan correctamente proteínas necesarias en cantidades adecuadas en los momentos y lugares adecuados (38). El marcador más precoz de la resorción ósea podría ser la IL-1 β . Un gen mutante de IL-1 β podría estar asociado con la baja regulación de esta importante citoquina (46).

6.2 Interrelación de factores genéticos con ortodoncia

Un mayor conocimiento de los factores genéticos y ambientales que afectan a la biología del paciente puede permitir una mejor previsibilidad y el control de la dirección, la naturaleza y velocidad de movimiento de los dientes en la ortodoncia. La investigación y la tecnología asociada a la genética permiten entender mejor el movimiento del diente y los fenómenos relacionados, tales como el modelado y remodelado óseo.

Los pacientes que requieren ortodoncia por maloclusión o estética dental pueden tener una alta prevalencia de defectos óseos alveolares como dehiscencias, especialmente en la superficie de los caninos e incisivos mandibulares. La presencia de estas aumenta el riesgo de defectos mucogingivales (47). Numerosos estudios han encontrado que los pacientes que han sido tratados ortodóncicamente tienen una mayor prevalencia de recesión gingival en el área vestibular de los dientes anteriores inferiores en comparación con los pacientes no tratados (23). Por lo tanto, la identificación de sitios susceptibles y la comprensión de los escenarios clínicos predisponentes antes de la terapia ortodóncica se convierten en decisiones importantes para apoyar la salud periodontal a largo plazo (48,49).

Dentro de las características genéticas variables encontramos: La anatomía dental, y periodontal, la salud sistémica; y la reacción fisiológica a diferentes estímulos. Los recientes avances en las tecnologías de la genómica ofrecen interesantes posibilidades de investigación para revelar las bases genéticas de las diferencias en el movimiento dental ortodóncico entre los seres humanos.

La activación mecánica de las células óseas está vinculada a muchos genes, que producen diversas enzimas, tales como transporte de glutamato / aspartato, óxido

nítrico sintasa inducible, y la prostaglandina G/H sintetasa (50). Pavlin y Gluhak-Heinrich (51) en un modelo de ratón estudiaron la regulación inducida mecánicamente de osteoblastos y genes de cementoblastos. Ellos demostraron un patrón temporal definido de la regulación génica específica de los osteoblastos periodontales, para diferenciarse y depositar matriz ósea. De acuerdo con estos investigadores, las respuestas primarias a la carga osteogénica son la inducción de la diferenciación y el aumento de la función celular, en lugar de un aumento en el número de células. Ellos detectaron fosfatasa alcalina y genes de sialoproteína ósea después de 24 horas de tratamiento, seguido por una estimulación concomitante de osteocalcina y colágeno I entre 24 y 48 horas, y la deposición de osteoide después de 72 horas. Se informó de que las respuestas genéticas diferenciales a la carga mecánica proporcionan marcadores funcionales para una distinción entre los fenotipos de cementoblastos y osteoblastos.

Específicamente, un polimorfismo en el exón 5 (+3954) del gen *IL-1B* da lugar a 2 alelos que modulan la secreción de IL-1 β (52,53). Ser homocigótico para el alelo 2 (A2, A2) y heterocigotos (A1, A2) en IL1- β (+3954) resulta en 4 veces y 2 veces los aumentos de la secreción de IL-1 β , respectivamente, en comparación con ser homocigotos para el alelo 1 (A1, A1)(52). Del mismo modo, el impacto específico del polimorfismo en la secreción de IL-1RA.

Un polimorfismo en la segunda región del intrón del gen de IL-1RN da lugar a un número variable de repeticiones en tándem de una secuencia de pares de 86-base (VNTR_{86pb}) y, por tanto, a diferentes alelos. Tener copia al menos 1 del alelo 2 (A2 +) se asocia con un aumento de la secreción de la proteína IL-1RA. Basado en la evidencia de que los polimorfismos en el gen están asociados con IL-1 β y la secreción de IL-1RA, y que las cantidades de IL-1 β y IL-1RA en GCF se asocian con la velocidad de traslación diente (v), la variabilidad interindividual en la velocidad de movimiento de los dientes es susceptible de ser regulado por los antecedentes genéticos (54,55).

6.3 Variables que afectan el movimiento dental ortodóntico

Las variables asociadas con la velocidad de movimiento de los dientes y de las características individuales del paciente han sido reconocidas, pero no han sido sistemática y rigurosamente investigadas hasta la fecha. Respecto a la evidencia clínica, se ha encontrado que el movimiento dental es más lento en los adultos que en los individuos más jóvenes que se someten a un tratamiento de ortodoncia (4,56). Se ha observado variabilidad en la tasa de movimiento de los dientes entre los individuos usando la misma fuerza en estudios con seres humanos (16,57,58). Estos resultados sugieren fuertemente que las características específicas individuales son importantes para las respuestas biológicas que dan lugar a la remodelación ósea cuando se aplican fuerzas de ortodoncia.

Las citoquinas son proteínas de señalización extracelulares que actúan sobre las células diana en las cercanías en bajas concentraciones en una forma autocrina o paracrina en las comunicaciones célula a célula. Las citoquinas que se encuentran para afectar el metabolismo óseo, y movimiento de los dientes de ese modo en ortodoncia, incluyen la Interleuquina 1 (IL-1), Interleuquina 2 (IL-2) Interleuquina 3 (IL-3), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), gamma interferón (IFN), y factor de diferenciación de osteoclastos (ODF). El más potente de entre ellos es IL-1, que estimula directamente la función de los osteoclastos a través de receptores de IL-1, expresada por los osteoclastos. La secreción de IL-1 se activa por varios estímulos, incluyendo neurotransmisores, productos bacterianos, otras citoquinas, y las fuerzas mecánicas (4).

La IL-1 es un polipéptido producido principalmente por las células del linaje fagocítico mononuclear, y por lo general promueve respuestas proinflamatorias (6). La IL-1 viene en formas alfa y beta. De estas dos formas, IL-1 β se cree que es más potente para la resorción ósea y la inhibición de la formación de hueso (8), y, en consecuencia, su papel en el movimiento dental ortodóncico ha sido el foco de estudios anteriores (9,10).

La relación de 2 mediadores inflamatorios IL-1 β y antagonista del receptor de IL-1 (IL-1 β / IL-1RA), así como polimorfismos de grupos de genes de IL-1 específicos se han

destacado como determinantes importantes para la velocidad del movimiento del diente. La IL-1 β es un potente estimulador de la resorción ósea in vitro e in vivo, induciendo osteoblastos para promover la actividad de los osteoclastos(16). Iwasaki(7,16,33) informó que las concentraciones de citoquinas en el fluido crevicular gingival en los sitios de movimiento dental en comparación con el control mostraron valores máximos de IL-1 β dentro de 3 días de la aplicación de la fuerza. Sugiriendo que la velocidad del movimiento del diente está relacionada con las concentraciones de IL-1 β y su equilibrio con IL-1 RA.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio: Cohorte transversal analítico.

7.2 Criterios de inclusión

1. Tener entre 18 y 40 años de edad.
2. Presentar maloclusión de Clase I con apiñamiento grado II o III según el Índice de Irregularidad de Little.
3. Requerir tratamiento de ortodoncia.
4. Ser estable periodontalmente.

7.3 Criterios de exclusión

1. Presentar recesiones tejidos marginales.
2. Presentar enfermedades metabólicas o alteración neoplásica.
3. Haber tenido una cirugía ortopédica en los últimos 6 meses.
4. Haber tenido fracturas en los últimos 6 meses.
5. Tener un historial de uso de bisfosfonatos.
6. Estar comprometido sistémicamente.

7.4 Tamaño de la muestra 40 pacientes.

7.5 Intervención y distribución

Anidado a un ensayo clínico controlado, se tomaron muestras de sangre a todos los pacientes del mismo, en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical ubicado en la Universidad CES en Medellín. Las muestras fueron tomadas por personal experto del Instituto de Medicina Tropical y se almacenaron de acuerdo al protocolo de conservación y transporte de estas para ser enviadas directamente al Departamento de Microbiología de la Escuela de Ciencias Básicas de la Universidad del Valle.

Las características de la muestra inicial del Ensayo Clínico donde se tomaron las muestras se describen a continuación: 11 mujeres y 29 hombres voluntarios sanos, con edades entre 18 y 40 años, estables periodontalmente, que presentaban maloclusión de Clase I con apiñamiento grado II o III según el Índice de Irregularidad de Little, con no más de 2 mm de encía queratinizada en al menos dos sitios de la región antero inferior y que requerían tratamiento de ortodoncia. Se excluyeron pacientes que presentaban recesiones de tejidos marginales, enfermedades metabólicas o alteración neoplásicas, que habían tenido una cirugía ortopédica o fracturas en los últimos 6 meses, con historial de uso de bisfosfonatos o que estaban comprometidos sistémicamente.

El tratamiento ortodóntico para los cuatro grupos de estudio fue llevado a cabo por Ortodoncistas calibrados con el protocolo estandarizado de la técnica de Damon. Los participantes fueron distribuidos de manera aleatoria en 4 grupos de intervención, asignando 10 participantes a cada grupo:

- Grupo 1: Tratamiento ortodóntico (Control)
- Grupo 2: Tratamiento ortodóntico y decorticación alveolar selectiva
- Grupo 3: Tratamiento ortodóntico, decorticación alveolar selectiva y ubicación de matriz colágena 3D de origen porcino.

- Grupo 4: Tratamiento ortodóntico y ubicación de matriz colágena 3D de origen porcino.

De la totalidad de la muestra fueron excluidos 3 pacientes por error diagnóstico en la selección de la maloclusión.

La distribución final de la muestra luego de la aleatorización quedo de la siguiente manera:

- Grupo 1: 6 hombres 3 mujeres, total 9
- Grupo 2: 7 hombres 3 mujeres, total 10
- Grupo 3: 8 hombres 2 mujeres, total 10
- Grupo 4: 5 hombres 3 mujeres, total 8
- Total 37 Pacientes.

Cada voluntario otorgó el consentimiento informado y se protegieron sus derechos de acuerdo al protocolo de investigación del Ensayo clínico controlado aleatorizado aprobado por el comité de ética de la Universidad del CES (Sesión 86 del 13 de octubre de 2015). Para las muestras de sangre de los pacientes se elaboró un consentimiento informado que fue firmado por todos los participantes del estudio y soportado a través del comité de Ética de la Universidad CES (Sesión 105 del 3 de abril de 2017).

El tiempo total de tratamiento fue calculado en días de acuerdo a el tiempo transcurrido desde la cita de ubicación de los brackets y colocación del primer arco de alineamiento hasta la fecha de retiro de brackets con los objetivos de tratamiento cumplidos de acuerdo a parámetros oclusales y de resultado estandarizados, los cuales fueron aprobados unánimemente por tres de los Ortodoncistas involucrados en el ensayo clínico original.

El tiempo total de alineamiento fue calculado en días de acuerdo al tiempo transcurrido desde la ubicación del primer alambre de cooper 0.014 hasta la ubicación del arco de

TMA de 0.017x0.025, aprobado unánimemente por tres de los Ortodoncistas involucrados en el ensayo clínico original.

7.6 Toma de muestras

Se citarán todos los pacientes que participaron en el estudio multicéntrico en curso para tomar una muestra de sangre convencional, en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical ubicado en el CES en Medellín. En un segundo tiempo en caso de que faltasen algunos de los pacientes a la primera convocatoria, se citaran para un segundo día de toma de muestras.

Las mismas serán tomadas por personal experto del Instituto de Medicina Tropical, se almacenarán de acuerdo al protocolo de conservación y transporte de las muestras, para ser enviadas directamente al Departamento Microbiología de la Escuela de ciencias básicas de la Universidad del Valle en Cali.

7.7 Procesamiento de muestras, extracción de ADN y Evaluación del Polimorfismo de la IL1- β

Las muestras de sangre completa recogidas en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) fueron divididas en alícuotas de 300 μ L y preservadas a -80 C para la posterior extracción del ADN. El ADN se aisló utilizando una alícuota de 300 μ L de sangre completa mediante el estuche Quick DNA miniprep plus (Zymo D4068). Para detectar el polimorfismo genético del nucleótido +3954 C>T en el gen de la interleuquina 1 beta (IL-1 β), se utilizó un ensayo de PCR en tiempo real prediseñado TaqMan® de genotipificación de polimorfismo de nucleótico único (SNP) para IL-1 β (rs1143634) de Applied Biosystems (ABI). Para la reacción de amplificación por PCR en tiempo real se utilizó junto con el ensayo anterior la TaqMan Universal PCR Master

Mix, siguiendo las recomendaciones del fabricante. La reacción de PCR y el análisis de discriminación alélica se realizaron en la plataforma ABI 7500, utilizando como controles positivos para cada alelo oligonucleótidos sintéticos (Ultramer® DNA Oligo de la compañía IDT) y el software SDS de discriminación alélica /7300/7500/7500 Fast. Los resultados del análisis de discriminación alélica se expresan en una gráfica de dispersión de puntos del alelo 1 (eje X) Vs alelo 2 (eje Y), donde el alelo 1 corresponde al nucleótido C y el alelo 2 corresponde al polimorfismo genético T en el locus +3954 de *IL-1β*. Las muestras de individuos homocigotos para el alelo 1 (C/C) se presentan agrupadas en clusters a lo largo del eje X, las muestras de individuos homocigotos para el alelo 2 (T/T) se agrupan a lo largo del eje Y y las muestras de individuos heterocigotos con alelo 1 y alelo 2 (C/T) se agrupan en la diagonal.

7.8 Consideraciones éticas

El presente estudio hizo parte de un Ensayo clínico controlado aleatorizado titulado “A biotype enhancing strategy for the patient undergoing accelerated orthodontics” Aprobado por el comité de ética de la Universidad del CES (Sesión 86 del 13 de Octubre de 2015) y el IRB de la Universidad de Michigan (Anexos). Adicionalmente se incluyó la extensión de Ética para esta parte del estudio (Sesión 105 ,3 de abril de 2017). El ensayo clínico primario inicio en el 2016 y hacer parte de un Grant de la Osteology Foundation.

7.9 Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en una hoja de cálculo en Microsoft Excel e importados al paquete estadístico STATA IC versión 14.2. El análisis de datos consistió en la síntesis de datos mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables sexo y grupo de tratamiento. Además, se calculó el tiempo promedio de fase de alineación (arcada superior e inferior) y tiempo requerido para finalización de tratamiento para cada grupo.

Se verificó la distribución normal mediante prueba de Shapiro Wilk para las variables numéricas. En complemento, se contrastaron las hipótesis de igualdad de promedios para los tiempos de tratamiento entre grupos mediante la prueba de Anova de una vía (tiempo total de tratamiento), en caso de cumplir los supuestos de normalidad o en su defecto con la prueba Kruskal Wallis (edad y tiempos de alineación arcada superior e inferior); de igual forma, se realizó la prueba T-de Student entre promedios o distribuciones del tiempo de tratamiento y presencia del polimorfismo de un solo nucleótido IL1B (SNP), en caso de normalidad ó prueba de U-Mann-Whitney en caso contrario. Se estableció el nivel de confianza en 95% y de significancia en 5%.

Se calcularon las tasas de incidencia para cada grupo de tratamiento y presencia de SNP; además se calcularon las razones de tasas de incidencia para identificar la relación entre la velocidad de tratamiento y las variables mencionadas. Se modelo regresión de Cox para hallar la función de tiempo a evento, se comprueban los supuestos de proporcionalidad y se complementó el análisis con Kaplan Meier y prueba logrank para identificar diferencias en la función; estas estimaciones también fueron realizadas para el evento de alineación en arco superior e inferior.

8. Resultados

Se evaluaron 40 pacientes y se excluyeron 3 por error diagnóstico en la selección de la maloclusión. Los resultados presentados fueron obtenidos a partir de los 37 participantes que completaron el estudio. La edad promedio de grupo fue de 25.45 ± 6.23 y el 29.73% fueron mujeres (Tabla 1). Se estimó la duración media de tratamiento ortodóntico completo en 409.62 ± 120.29 días, equivalente 13 meses aproximadamente. (Tabla 2).

Los tiempos promedio fueron estadísticamente iguales entre los grupos, excepto para los tiempos de alineación de la arcada superior ($p < 0.05$) (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de las variables sexo y edad de los participantes en el estudio según el grupo de intervención

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	p
	(n=9)	(n=10)	(n=10)	(n=8)	(n=37)	
Edad ($\bar{x} \pm DE$)	23.77 \pm 5.7	21.10 \pm 3.8	30.10 \pm 6.8	27 \pm 4.40	25.45 \pm 6.23	0.013
Sexo (n (%))*						
Femenino	3 (33.33)	3 (30)	2 (20)	3 (29.73)	11 (29.73)	0.926
Masculino	6 (66.66)	7 (70)	8 (80)	5 (70.27)	26 (70.27)	
SNP (n (%))*	4 (40)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	10 (100)	0.423

*Test exacto de Fisher

Tabla 2. Tiempo de alineamiento y tiempo total de tratamiento según el grupo de intervención

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=8)	Total (n=37)	p
Fase de alineación (días)						
Arcada Superior	179.22±27. 31	98.8±56.71	137.4±130. 21	156±68.47 7	141.16±8 3.86	0.01 29
Arcada Inferior	206.66 ±38.40	146.7±102. 16	165.3±67.2 2	179±69.08 2	409.62±1 20.29	0.24 63
Tiempo Total de Tratamiento (días)	475.33±98. 25	433±152.2 6	373.9±115. 80	351.12±65. 38	409.62±1 20.29	0.11 54
Tiempo de Tratamiento Menor*(n(%))	8 (23.53)	9 (26.47)	9 (26.47)	8 (23.53)	34 (100)	1.00 0

*Revisión Sistemática de Tiempo promedio de tratamiento : 20,02m [IC95%:19.71, 20.32] = 608 días [IC95%:600, 618] Tsihklaki A y col. Am J of Orthod Dentofacial Orthop 2016;149:308-18.

Análisis de discriminación Alélica del SNP +3954 C>T en el gen de la interleuquina 1 beta (IL-1β)

De los 37 sujetos evaluados, 11 presentaron el alelo 2 (T) de forma heterocigota junto con el alelo 1 (T/C) y los otros 26 individuos todos fueron homocigotos para el alelo 1 (C/C). Ningún sujeto resultó homocigoto para el SNP (T/T). La Figura 1, muestra el análisis de discriminación alélica.

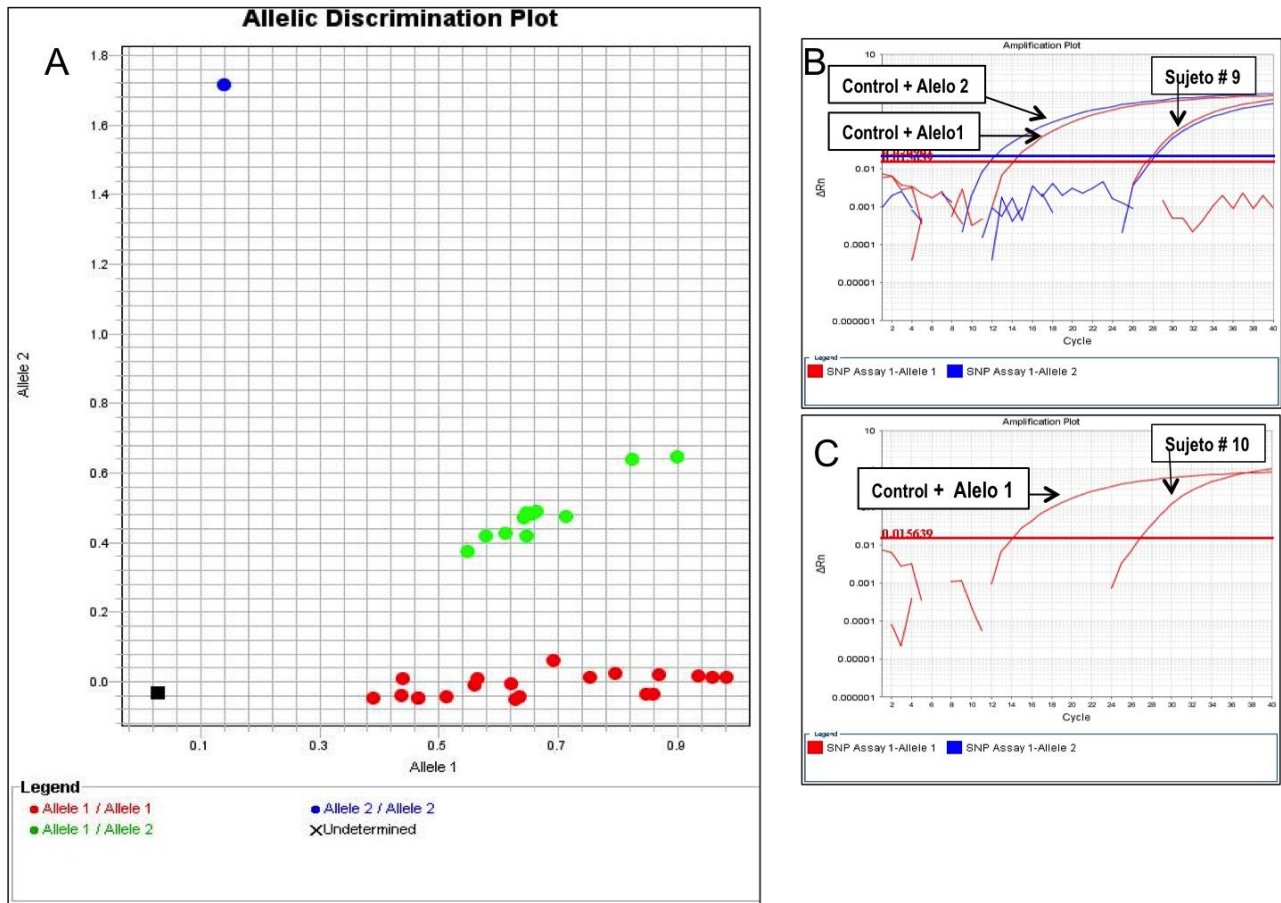


Figura 1. Análisis de discriminación Alélica del SNP +3954 C>T en el gen de la interleuquina 1 beta (IL-1 β). A. Discriminación alélica en los 11 participantes con el SNP (T/C) y 20 sujetos homocigotos para el alelo 1 (C/C). En B y C dos ejemplos representativos de la curva amplificación de PCR un individuo heterocigotos para el alelo 2 /alelo 1 (TC) y 1 homocigoto para el alelo1/alelo1 (C/C).

Tabla 3. Tiempo de alineamiento y Tiempo Total de tratamiento según presencia del SNP

	Con SNP (n=10)	Sin SNP 2 (n=27)	Total (n=37)	p
Fase de alineación (días)				
Arcada Superior	179.22±27.31	98.8±56.71	141.16±83.86	0.877
Arcada Inferior	206.66 ±38.40	146.7±102.16	409.62±120.2	0.455
Tiempo Total de Tratamiento (días)	475.33±98.25	433±152.26	409.62±120.2	0.171
Tiempo de Tratamiento Menor *	8 (76.47)	26 (23.53)	34 (100)	0.172

* Revisión Sistemática de Tiempo promedio de tratamiento: 20,02m [IC95%:19.71, 20.32] = 608 días [IC95%:600, 618] Tsihklaki A y col. Am J of Orthod Dentofacial Orthop 2016;149:308-18.

La tasa de incidencia de tiempo total de tratamiento según el grupo permite evidenciar que el tratamiento con mayor eficiencia se vio reflejado en el Grupo 3 y el grupo 4 (Tabla 4); con 27 y 35% más de velocidad respectivamente que en el grupo control, sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 4. Tasas de incidencia por tiempo total de tratamiento y presencia de polimorfismo

Grupo	persona-tiempo (días)	n	TI	TI - IC 95%	RTI	RTI - IC 95%	p
1	4278	9	2.10	1.09 - 4.04	1		
2	4330	10	2.30	1.24 - 4.29	1.09	0.400 - 3.053	0.844
3	3739	10	2.67	1.43 - 4.97	1.27	0.464 - 3.535	0.608
4	2809	8	2.84	1.42 - 5.69	1.35	0.454 - 3.952	0.538
SNP							
Sin SNP	10543	27	2.50	1.75 - 3.73	1		
Con SNP	4613	10	2.16	1.16 - 4.02	0.846	0.365 - 1.804	0.6711

n: número de tratamientos terminados. TI: Tasa de incidencia x 1000 personas-día.

RTI: Razón de tasas de incidencia. IC95%: Intervalo de confianza del 95%

La regresión de Cox se modelo con las variables presencia de polimorfismo y grupo de tratamiento, este análisis logra evidenciar que el tipo de tratamiento favorece la probabilidad de alcanzar el objetivo de tratamiento en términos de tiempo (HR= 1.36 [IC95%: 0.96 -1.92]); estas relaciones no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 5).

Tabla 5. Razón de riesgos proporcionales para tiempo total de tratamiento (regresión de Cox)

	HR	SE.	z	p (z)	[95% Conf. Interval]
SNP	0.6205733	0.2507379	-1.18	0.238	0.2811069 - 1.369981
Grupo	1.364663	0.23828	1.78	0.075	0.9691687 - 1.921548

HR (Haz. Ratio), SE (Estándar Error).

Tabla 6. Razón de riesgos proporcionales (regresión de Cox) para tiempo total de tratamiento polimorfismo y análisis por terapia (dummy)

SNP Grupo	HR	SE	z	P>z	[95% Conf. Interval]
1	0.5576038	0.2424396	-1.34	0.179	0.2378117 - 1.307429
2	0.9343872	0.451482	-0.14	0.888	0.3624423 - 2.408878
3	1.35952	0.7036108	0.59	0.553	0.4930053 - 3.749035
4	2.515348	1.288311	1.80	0.072	0.9217849 - 6.863828

El análisis gráfico por de Kaplan Meier muestra que la ausencia del polimorfismo está relacionada con un tiempo de finalización de tratamiento más corto, sin embargo, la prueba logra indicar que las funciones de riesgo no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.0879$) y no es modificado estadísticamente al estratificar por tratamiento ($p=0.1661$) (Figura 2)

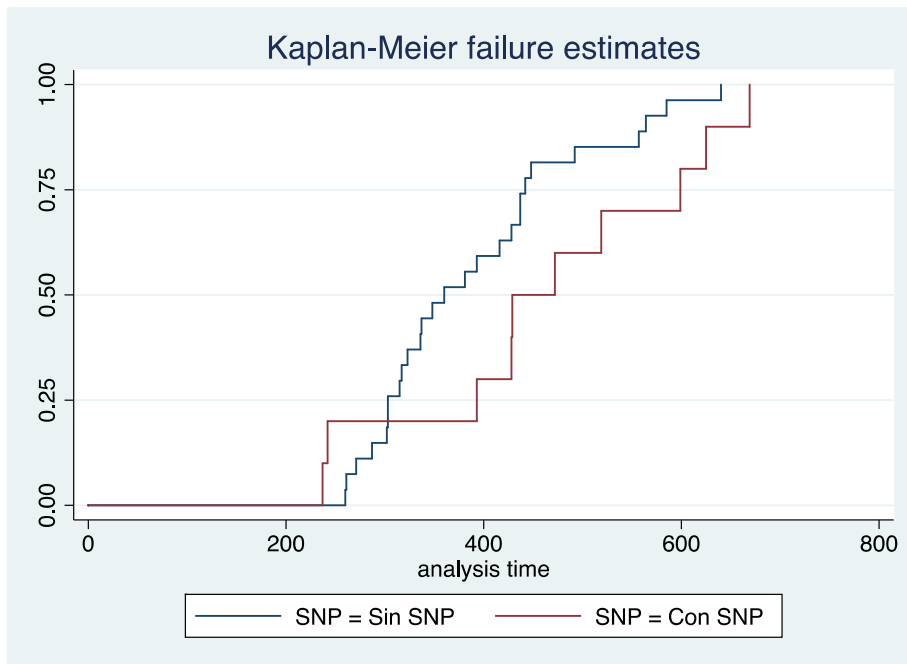


Figura 2. Estimación de la función de riesgo por Kaplan Meier según la presencia/ausencia de polimorfismo para tiempo total de tratamiento.

Las estimaciones del tiempo promedio de alineación para las arcadas superior e inferior fueron analizadas de la misma forma. Las tasas de incidencia muestran que la velocidad es mayor en el grupo 2 y grupo 3 para el caso de la arcada superior (TI=10.12146 IC95%: 5.445-18.811 y TI:7.27802 IC95%:3.916-13.526 respectivamente) (Tabla 7); situación similar ocurrió para el alineamiento en la arcada inferior en los grupos 2 y 3. (TI=6.816; IC95% 3.667-12.669 y TI:6.049; IC95%:.255-11.243) (Tabla 10). Pese a lo anterior, y a diferencia del análisis general del tiempo de tratamiento total, la presencia del polimorfismo es un factor que se relaciona con mayor velocidad de alineación para el arco superior (HR=1.3; IC95%: 0.587 - 2.936) (Tabla 8), pero no ocurre así en el arco inferior (HR= 0.870; IC95%: 0.366 - 1.942) (Tabla 11).

Tabla 7. Tasas de incidencia de alineación de arcada superior por tratamiento y presencia de polimorfismo

	Persona-tiempo	Alineados (n)	TI	TI - IC 95%	RTI	RTI - IC 95%	p
Grupo							
1	1613	9	5.57967	2.903 - 10.723	1		
2	988	10	10.12146	5.445 - 18.811	1.813	0.662 - 5.045	0.203
3	1374	10	7.27802	3.916 - 13.526	1.304	0.476 - 3.627	0.570
4	1248	8	6.41026	3.205 - 12.818	1.148	0.385 - 3.354	0.7754
SNP							
Sin SNP	3915	27	6.89655	4.7295 - 10.056	1		
Con SNP	1308	10	7.64526	4.1136 - 14.209	1.108	0.478 - 2.363	0.763

Tabla 8. Razón de riesgos proporcionales (regresión de Cox) hasta alineación de arcada superior

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]
SNP	1.313493	0.5391649	0.66	0.506	0.5875229 - 2.936503
Grupo	1.006021	0.1528901	0.04	0.968	0.7468713 - 1.355091

Tabla 9. Razón de riesgos proporcionales (regresión de Cox) polimorfismo y análisis por tratamiento (dummy) hasta alineación de arcada superior.

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
SNP						
Grupo						
1	1.50992	0.6509446	0.96	0.339	0.6486206	3.514933
2	2.807082	1.339772	2.16	0.031	1.101517	7.153506
3	1.954553	1.057729	1.24	0.216	0.676721	5.645275
4	1.122054	0.5961111	0.22	0.828	0.3960936	3.178555

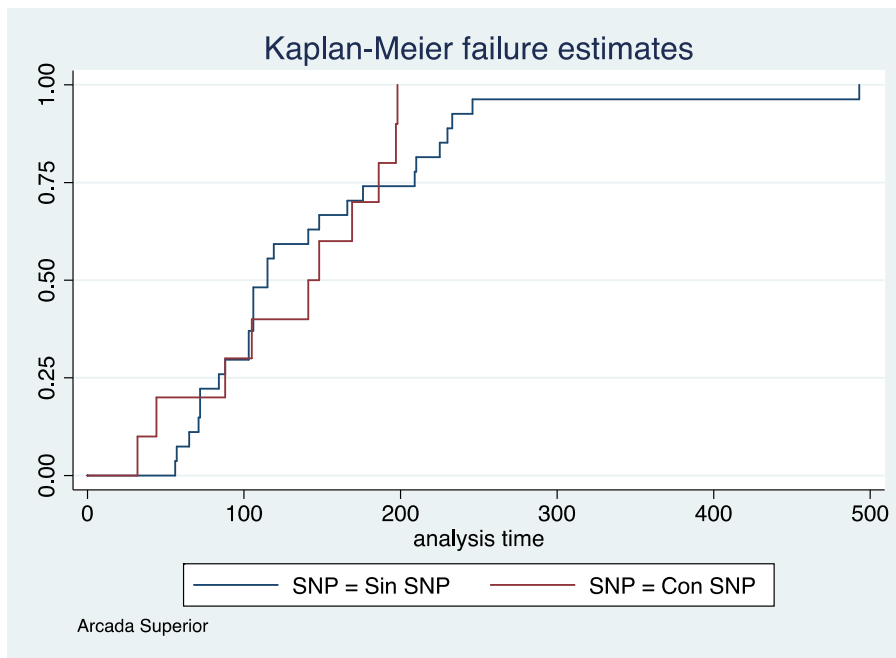


Figura 3. Estimación de la función de riesgo para alineación de arco superior por Kaplan Meier según la presencia/ausencia de polimorfismo.

Tabla 10. Tasas de incidencia acumulada de alineación de arcada inferior por tratamiento y presencia de polimorfismo.

	Persona-tiempo	Alineados (n)	TI	TI - IC 95%	RTI	RTI - IC 95%	p
Grupo	person-time	failures	rate				
1	1860	9	4.838	2.517 - 9.299	1		
2	1467	10	6.816	3.667 - 12.669	1.408	0.514 - 3.918	0.463
3	1653	10	6.049	3.255 - 11.243	1.250	0.456 - 3.477	0.633
4	1253	7	5.586	2.663 - 11.718	1.154	0.365 - 3.483	0.772
SNP							
Sin SNP	4350	26	5.977	4.069 - 8.778	1		
Con SNP	1883	10	5.310	2.857 - 9.870	0.888	0.3823 - 1.904	0.771

Tabla 11. Razón de riesgos proporcionales (regresión de Cox) hasta alineación de arcada inferior

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]
SNP	0.8708985	0.3518895	-0.34	0.732	0.3944907 1.922642
Grupo	1.043465	0.1636372	0.27	0.786	0.767347 1.418941

Tabla 12. Razón de riesgos proporcionales (regresión de Cox) polimorfismo y análisis por tratamiento (dummy) hasta alineación de arcada inferior

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
SNP						
Grupo						
1	0.8431845	0.3590248	-0.40	0.689	0.3660025	1.9425
2	1.49617	0.7164433	0.84	0.400	0.5853042	3.824548
3	1.276675	0.625698	0.50	0.618	0.4885476	3.336215
4	1.157252	0.5960927	0.28	0.777	0.4216769	3.175968

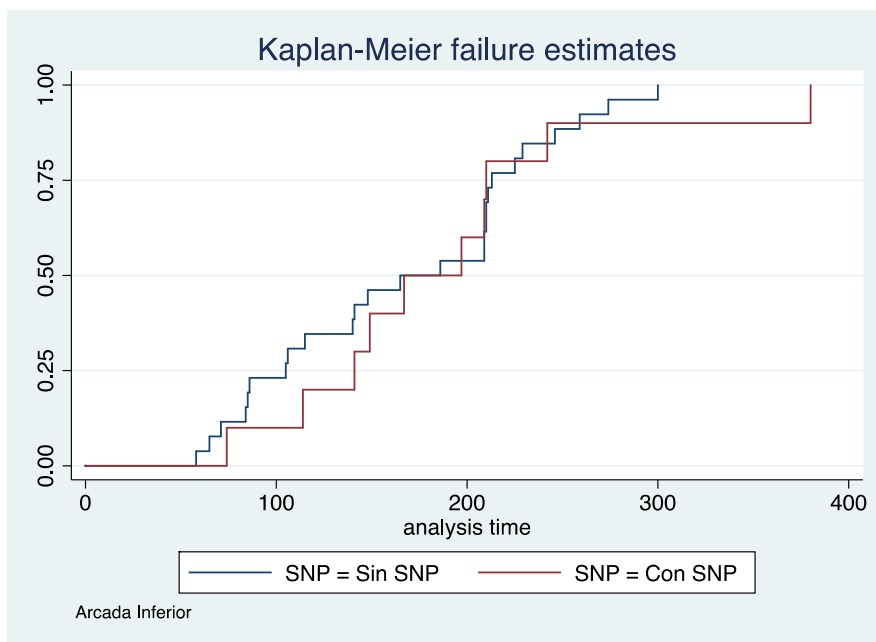


Figura 4. Estimación de la función de riesgo para alineación de arco inferior por Kaplan Meier según la presencia/ausencia de polimorfismo.

9. Discusión

Luego de varios años de la publicación del genoma humano (59) y de identificar los 35 mil genes que contienen la información necesaria para fabricar las proteínas del cuerpo humano, los retos en camino se orientan a conocer la función de cada uno de ellos. El concepto de Proteoma derivado de la posibilidad de identificar y determinar la función de todas las proteínas, podrá permitir atacar las patologías y mejorar los efectos de tratamiento si tenemos en cuenta que el 98% de las enfermedades son originadas por algún error en los productos proteicos orientados por los genes.

Los genes no actúan aisladamente, hay una evidencia creciente de que la epistasis (modificación de la acción de un gen por uno o más genes) juega un papel importante (60). Muchos de los factores ambientales candidatos asociados con el fenotipo: la tasa de recambio óseo y el movimiento dental ortodóntico se pueden identificar y medir (13). Por lo tanto, el movimiento dental de ortodoncia podría proporcionar un modelo humano bien controlado para el estudio de la biología molecular y la genética ósea.

Respecto a la prevalencia del genotipo positivo para IL-1, Caffesse *et al.* reportaron que en la población hispana había una prevalencia del 26%, encontrando la prevalencia del alelo 2 homocigoto para ambos polimorfismos IL-1 -889 y IL-1 β +3954. (61). Armitage *et al.* reportaron que en población china solo había una prevalencia del 2,3% con genotipo positivo para este polimorfismo. (11) Para la población europea ha sido reportada una prevalencia del genotipo positivo en un rango de 29%-46% y en la población caucásica del 29%-38%. (62,63). En la población Tailandesa se encontró una prevalencia de 1,6% y no fue detectado el alelo 2 homocigoto del gen IL-1 β +3954, resultados similares a los encontrados por Armitage y col. en la población china, indicando que en la población asiática la prevalencia del alelo 2 en el gen IL-1 -889 y IL-1 β +3954 es menor cuando es comparado con otros grupos étnicos. (64). En nuestro estudio, la prevalencia fue del 27% para el polimorfismo genético del nucleótido +3954 C>T en el

gen de la interleuquina 1 beta (IL-1B) (Table1), lo que coincide con los valores reportados para poblaciones hispanas.

En general, el tratamiento ortodóncico convencional oscila entre 18 y 30 meses de duración (65–67). Con la técnica utilizada para el tratamiento de ortodoncia en nuestro estudio, se encontró que los tiempos de tratamiento fueron menores tanto para la alineación del arco superior como para la inferior, y para el tiempo de tratamiento total en los tres grupos con intervención (Tabla 2). El tiempo de tratamiento más bajo cuando solo se considera la alineación de los dientes se encontró en el grupo 2 (Decorticación solamente) tanto para el arco superior como para el arco inferior. En contraste, al considerar el tiempo total de tratamiento, el grupo con el tiempo de tratamiento más corto fue el grupo 4 (solo matriz de colágeno porcino tunelizado en posición y decorticación superior). En contraste, al considerar el tiempo total de tratamiento, el grupo con el tiempo de tratamiento más corto fue el grupo 4 (solo matriz de colágeno porcino tunelizado en posición y decorticación superior).

En cuanto al tiempo total de tratamiento el grupo que recibió únicamente desperiostización más membrana colágena de origen porcino, fue el grupo con menor tiempo de tratamiento. Si bien es cierto los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, están de acuerdo con la literatura reciente respecto al hecho de que los tiempos del fenómeno de aceleración regional son limitados y están asociados también a la magnitud de la injuria del tejido óseo (48,68,69).

El 92% de la muestra (n=34) mostró tiempos de tratamiento más cortos que los informados por estudios recientes para los tiempos de tratamiento de ortodoncia, incluidos 8 de los 9 pacientes en el grupo control. Si bien esto es explicable por la intervención en los grupos experimentales. Estos tiempos de duración del tratamiento en general son explotables en parte por: 1) Las intervenciones quirúrgicas en los grupos experimentales, 2) el protocolo riguroso general y el cumplimiento seguidos por todos los sujetos 3) El seguimiento cercano y el seguimiento de todos los sujetos en el

estudio, 4) la planificación digital estandarizada del tratamiento digital para determinar la ubicación óptima del soporte, y 5) los examinadores calibrados y enmascarados que documentan los tiempos de tratamiento. Las posibles ventajas ofrecidas por la técnica de autoligado utilizada podrían explicar los tiempos adecuados observados incluso en el grupo de control (no quirúrgico) (67). Irónicamente, este fue el grupo con la mayor cantidad de sujetos asignados aleatoriamente donde se identificaron los SNP en un alelo (en este grupo, 4 de los 9 sujetos eran heterocigotos para el SNP).

Específicamente, tener al menos una copia del alelo 2 en IL-1B (+3954), una IA alta promedio y una IL-1RA media baja en GCF en sitios experimentales ha sido asociado con un movimiento dental más rápido (17). En nuestro estudio (Tabla 3) los valores de tiempo de alineamiento y tiempo total de tratamiento para el total de la muestra, sin discriminación de grupo de intervención fueron mayores para los pacientes con el polimorfismo, sin embargo debe tenerse en cuenta que en este sentido y de acuerdo a los otros resultados más adelante discutidos, pesa más la intervención que el SNP, por lo menos en este grupo de pacientes y teniendo claro en cuenta las limitantes del tamaño de muestra y alguna información que aún estamos por tabular en otro estudio relacionada con los niveles basales de IL1-B.

En la tabla 4 las tasas de incidencia muestran que los tiempos totales de tratamiento fueron 9% más rápidos para el grupo de Decorticación único (Grupo 2), 27% más rápidos en el grupo 3 (Decorticación más Membrana colágena de origen porcino) y 35% más rápidos en el grupo 4 de únicamente desperiostización y membrana colágena de origen porcino, nuevamente sin presentar valores estadísticamente significativos y con las mismas limitantes anteriormente expuestas (Table 4).

Al realizar el análisis multivariado (tabla 5) al correlacionar las variables presencia de polimorfismo y grupo de tratamiento, se logra evidenciar que el tipo de tratamiento

favorece la probabilidad de alcanzar el objetivo de tratamiento en términos de tiempo, lo anterior sin diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 6 al relacionar el SNP con el tiempo total de tratamiento y combinarlo con cada terapia en los diferentes grupos se observa en el grupo control una probabilidad del 45% menos de terminar el tratamiento en términos de tiempo para el grupo control, 7% menos para el grupo 2 y un 35% y 51% más para los grupos 3 y 4 respectivamente. Lo anterior podría explicarse como la potenciación de la terapia de activación biológica de los grupos experimentales junto con la presencia del polimorfismo y finalmente para el tiempo total tiene más peso la terapia de activación biológica que el SNP. Nuevamente los intervalos de confianza son muy amplios razón por la cual debe ser revisado con cautela.

El análisis Kaplan-Meier muestra en inicio como los pacientes con SNP van más rápido, pero posteriormente se vuelve más relevante la terapia que el Polimorfismo en el tiempo total de tratamiento, posiblemente porque al final al decaer el RAP (Regional Acceleratory Phenomen), esa simbiosis en las fase de alineamiento entre el SNP y el RAP podrían explicar el pico inicial de velocidad (Figura 2).

Las tasas de incidencia (Tabla 7 y 10), mostraron que las velocidades de alineamiento fueron mayores para los grupos 2 y 3 tanto para el arco superior como para el arco inferior, lo anterior puede explicarse como un efecto de potenciación de una terapia de mayor impacto (Decorticación) más SNP en un periodo limitado de tiempo RAP por el amplio coctail de citoquinas proinflamatorias en ese momento incluyendo la IL1-B. La tabla 8 muestra como la presencia del polimorfismo se relaciona con una mayor velocidad de tratamiento de alineamiento en el arco superior a diferencia de los que sucede con el tiempo total de tratamiento donde la terapia es más relevante para explicar los tiempos más acelerados. Lo anterior no se comportó de igual forma para el

arco inferior (tabla 11), igualmente teniendo en cuenta que los valores no son estadísticamente significativos.

En este estudio exploratorio, con las limitaciones naturales del poder de la muestra al ser por conveniencia y anidada a un ensayo clínico controlado en curso, representa de acuerdo a lo que pudieron revisar los autores, el único reporte que busca correlacionar el Polimorfismo de IL1-B con pacientes sometidos a procedimientos de aceleración quirúrgica con y sin uso de membranas colágenas de origen porcino en términos de tiempo de alineamiento y tiempo total de tratamiento de ortodoncia en pacientes de no extracción con apiñamientos entre 2 a 3 de Little y periodonto disminuido en la región anteroinferior.

Después de revisar los resultados detalladamente es posible especular que, en los estadios iniciales de un tratamiento de Ortodoncia, la sinergia de toda la activación molecular producto de la mecanotransducción de una fuerza ortodóncica, sumado a niveles basales determinados de citoquinas proinflamatorias, pudiese ser potenciado por la cascada de eventos biológicos del RAP después de una decorticación alveolar selectiva y la presencia de SNP para la IL1-B.

La literatura actual muestra la importancia de la relación genética con respecto a las diferentes manifestaciones y respuestas en el manejo de los tratamientos dentales y las terapias de ortodoncia. En este contexto, es imperativo reconocer la modulación epigenética en las regiones cromosómicas codificantes y no codificantes que influyen en nuestro proteoma, dando como resultado un efecto molecular dinámico en lugar de una imagen estática de nuestro mapa de proteínas. Por lo tanto, la genotipificación de nuestros pacientes representa solo una pieza de este complejo rompecabezas (70–75). No obstante, este tipo de respuestas particulares asociadas con la velocidad del movimiento dental asociado con el tratamiento ortodóncico, al ser características genéticas dinámicas mediadas, podrían generar diferentes fenotipos funcionales en la

población. Esto nos permite comprender cómo los tratamientos de ortodoncia no solo deben centrarse en el nivel técnico, sino también adaptarse a un diagnóstico clínico exhaustivo enmarcado por una creciente comprensión de los determinantes genéticos importantes. El futuro de la ortodoncia debe apoyar la selección de un tratamiento seguro y eficiente, teniendo en cuenta el perfil biológico y clínico heterogéneo representado en la población. Por lo tanto, la comprensión molecular y el diagnóstico y el posible manejo terapéutico genético son el futuro de tratamientos más exitosos enfocados en los pacientes y sus necesidades.

Es necesario proponer diseños prospectivos con mayor poder de muestra que permitan sacar conclusiones más precisas en este sentido.

10. Conclusiones

- Se encontró una prevalencia de el 27% para el polimorfismo de el nucleótido +3954 C> en el gen de la Interleuquina 1 Beta.
- Los tiempos de tratamiento fueron menores tanto para la alineación del arco superior e inferior, como para el tiempo total de tratamiento en los tres grupos con intervención
- El 92% de los casos mostro tiempos de tratamiento menores que los reportados por estudios recientes para tiempos de tratamiento de ortodoncia, incluyendo 8 de los 9 pacientes de el grupo control.
- En los estadíos iniciales de un tratamiento de Ortodoncia, la sinergia de toda la activación molecular producto de la mecanotrasducción de una fuerza ortodónica, sumado a niveles basales determinados de citoquinas proinflamatorias, pudiese ser potenciado por la cascada de eventos biológicos del RAP después de una decorticación alveolar selectiva y la presencia de SNP para la IL1-B.

11. Recomendaciones

Es necesario proponer diseños prospectivos con mayor poder de muestra que permitan sacar conclusiones mas precisas en este sentido.

12. Agradecimientos

Osteology Foundation por el Grant de el Ensayo clínico Original

Al Instituto de medicina tropical de el CES y la misma Institución.

Al departamento de Virologia de la Escuela de Ciencias Basicas en la Universidad del Valle

Al Doctor Carlos Martinez por toda la evaluación estadística de los resultados

A la Dra Lina Maria Villegas y Rosana Martinez por la colaboración en la preparación de el manuscrito y traducción de el mismo

13. Bibliografía

1. Krishnan V, Davidovitch Z. On a Path to Unfolding the Biological Mechanisms of Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res.* 2009;88(7):597–608.
2. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res.* 2009;12:113–9.
3. Dolce C, Scott Malone J, Wheeler TT, Al. E. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Semin Orthod.* 2002 Mar;8(1):6–12.
4. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;129(4):1–32.
5. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin Intan Z, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *Sci World J.* 2011;11:1788–803.
6. Ca D. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 2003;1:1–27.
7. Iwasaki LR, Gibson CS, Crouch LD, Marx DB, Pandey JP, Nickel JC. Speed of tooth movement is related to stress and IL-1 gene polymorphisms. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;130(6):1–9.
8. Stashenko P, Obernesser MS, Dewhirst FE. Effect of immune cytokines on bone. *Immunol Invest.* 1989;18(1–4):239–49.
9. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996 Jan;75(1):562–7.
10. Grieve WG 3rd, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac*

- Orthop. 1994 Apr;105(4):369–74.
11. Armitage GC, Wu Y, Wang H, Sorrell J, Giovine FS, Duff GW. Low Prevalence of a Periodontitis- Associated Interleukin-1 Composite Heritage. *J Periodontol.* 2000;71(2):10–2.
 12. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006;15(4):519–29.
 13. Iwasaki LR, Crouch LD, Nickel JC. Genetic Factors and Tooth Movement. *Semin Orthod.* 2008;14(2):135–45.
 14. Krishnan V, Davidovitch ZZ, Steigman S, Yokoya K, Hiraide T, Shibasaki Y, et al. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet].* 2006 Apr [cited 2017 May 30];129(4):1–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889540605011054>
 15. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res.* 1997 Aug;32(6):524–9.
 16. Iwasaki LR, Crouch LD, Tutor A, Gibson S, Hukmani N, Marx DB, et al. Tooth movement and cytokines in gingival crevicular fluid and whole blood in growing and adult subjects. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2005;128(4):483–91.
 17. Iwasaki L, Chandler J, Marx D, Pandey J, Nickel J. IL-1 gene polymorphisms , secretion in gingival crevicular fluid , and speed of human orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res.* 2009;12:129–40.
 18. Aristizábal JF. Ortodoncia acelerada y ortodoncia de transito expreso (OTE)®, un concepto contemporáneo de alta eficiencia.(Accelerated orthodontics and express transit orthodontics (ETO)®, a contemporary concept of high efficiency). *CES Odontol.* 2014;27(1):56–73.
 19. Aristizábal JF, Martínez R, Villegas C. The “Surgery First” Approach with Passive

- Self-Ligating Brackets for Expedited Treatment of Skeletal Class III Malocclusion. *J Clin Orthod.* 2015;XLIX(6):361–70.
20. Aristizábal JF, Martínez-smit R, Díaz C, Antonio V, Filho P. Surgery-first approach with 3D customized passive self-ligating brackets and 3D surgical planning : Case report. *Dental Press J Orthod.* 2018;23(3):47–57.
 21. Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, Sangsuwon C, Lee YB, Alyami B, et al. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2013;144(5):639–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.06.017>
 22. Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001 Feb;21(1):9–19.
 23. Wilcko W, Wilcko MT. Accelerating tooth movement: The case for corticotomy-induced orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144(1):4,6,8,10,12.
 24. Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J. Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compend Contin Educ Dent.* 2009;30(6):342-344,346,348-350.
 25. Dibart S, Surmenian J, Sebaoun JD, Montesani L. Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010 Oct;30(5):487–93.
 26. Keser EI, Dibart S. Piezocision-assisted Invisalign treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2011 Mar;32(2):46-48,50-51.
 27. Dibart S. Piezocision™: Accelerating Orthodontic Tooth Movement while Correcting Hard and Soft Tissue Deficiencies. *Front Oral Biol.* 2016;18:102–8.
 28. Schmitt CM, Neukam FW, Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, et al. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft) versus the free gingival graft : a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;0:1–9.

29. Menceva Z, Dimitrovski O, Popovska M, Spasovski S, Spirov V, Petrushevska G. Free Gingival Graft versus Mucograft : Histological Evaluation. *J Med Sci.* 2018;6(4):675–9.
30. Lima RSR, Peruzzo DC, Napimoga MH. Evaluation of the Biological Behavior of Mucograft ® in Human Gingival Fibroblasts : An In Vitro Study. *Braz Dent J.* 2015;26(6):602–6.
31. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft s prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations : a randomizedprospectiveclinicaltrial. *J Clin Periodontol.* 2009;36:868–76.
32. Nevins M, Nevins ML, Kim S-W, Schupbach P, Kim DM. The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(4):367–73.
33. Iwasaki LR, Haack JE, Nickel JC, Reinhardt R a, Petro TM. Human interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist secretion and velocity of tooth movement. *Arch Oral Biol.* 2001;46(2):185–9.
34. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;129(4):458–68.
35. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine. *Science (80-).* 2004 Oct 21;306(5696):640 LP-643.
36. Furushima K, Shimo-Onoda K, Maeda S, Nobukuni T, Ikari K, Koga H, et al. Large-Scale Screening for Candidate Genes of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *J Bone Miner Res.* 2002;17(1):128–37.
37. Ho NC, Jia L, Driscoll CC, Gutter EM, Francomano C a. A skeletal gene database. *J Bone Miner Res.* 2000;15(11):2095–122.
38. Roberts WE, Huja SS, Roberts JA. Bone modeling: Biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Semin Orthod.* 2004;10(2):123–61.

39. Ducky P, Schinke T, Karsenty G. The Osteoblast: A Sophisticated Fibroblast under Central Surveillance. *Science* (80-) [Internet]. 2000 Sep 1;289(5484):1501 LP-1504. Available from:
<http://science.sciencemag.org/content/289/5484/1501.abstract>
40. Mackie EJ. Osteoblasts: Novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(9):1301–5.
41. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature*. 2003 May;423(6937):316–8.
42. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 1993 Mar [cited 2017 Apr 9];103(3):212–22. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0889540693700026>
43. Selvidge R, Dart R, Freedman J, Jagoda A, MD F. Emergencies In The Second And Third Trimesters: Hypertensive Disorders And Antepartum Hemorrhage. *Emerg med Pr* [Internet]. 2004;6(12):1–19. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovftg&NEWS=N&AN=01073741-200412000-00001>
44. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May;423(6937):337–42.
45. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science* (80-). 2000 Sep 1;289(5484):1504 LP-1508.
46. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001 Mar;119(3):307–12.
47. Lee DY, Ahn HW, Herr Y, Kwon YH, Kim SH, Kim EC. Periodontal responses to augmented corticotomy with collagen membrane application during orthodontic buccal tipping in dogs. *Biomed Res Int*. 2014;2014.

48. Buschang PH, Campbell PM, Ruso S. Accelerating Tooth Movement With Corticotomies: Is It Possible and Desirable? *Semin Orthod*. 2012;18(4):286–94.
49. Gong Y, Lu J, Ding X. Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2011;140(1):58–64.
50. Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol*. 2000;19(2):91–6.
51. Pavlin D, Gluhak-Heinrich J. Effect of mechanical loading on periodontal cells. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(5):414–24.
52. Cork MJ, Tarlow JK, Clay FE, Crane A, Blakemore AI, McDonagh AJ, et al. An allele of the interleukin-1 receptor antagonist as a genetic severity factor in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1995 May;104(5 Suppl):15S–16S.
53. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1992 Jun;22(6):396–402.
54. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol*. 1998 Aug;28(8):2598–602.
55. Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 1995;99(2):303–10.
56. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991;2(4):411–50.
57. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. Vol. 65, *The Angle orthodontist*. 1995.
58. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Effects of a doubled orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An inter-individual study in

- adolescents. *Eur J Orthod*. 1996 Apr;18(2):141–50.
59. Lander, ES; Linton, LM; Birren, B; Nusbaum, C; Zody, MC; Baldwin, J; Devon, K; Dewar, K; Doyle, M; FitzHugh, W; Funke, R; Gage, D; Harris, K; Heaford, A; Howland, J; Kann, L; Lehoczky, J; LeVine, R; McEwan, P; McKernan, K; Meldrim, J; Mesirov, JP; Miranda M. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921.
 60. Phillips PC. Epistasis—the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. *Nat Rev Genet*. 2008;9(11):855–67.
 61. Caffesse RG, De LaRosa MR, De LaRosa MG, Mota LF. Prevalence of interleukin 1 periodontal genotype in a Hispanic dental population. *Quintessence Int*. 2002 Mar;33(3):190–4.
 62. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol*. 2003;30:35–41.
 63. Papapanou PN, Neiderud A-M, Sandros J, Gunnar D. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. *J Clin Periodontol*. 2001;28:389–96.
 64. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of Interleukin-1 β + 3954 and IL-1 α – 889 Genetic Variations in a Thai Population Group. *J Periodontol*. 2003;74(12):1796–802.
 65. Mavreas D, Athanasiou AE. Factors affecting the duration of orthodontic treatment: A systematic review. *Eur J Orthod*. 2008;30(4):386–95.
 66. Fink DF, Smith RJ. The duration of orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1992 Jul;102(1):45–51.
 67. Tsihchlaki A, Chin Y, Pandis N, Fleming PS. How long does treatment with fixed orthodontic. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2016;149(3):308–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.09.020>
 68. Cohen G, Campbell PM, Rossouw PE, Buschang PH. Effects of increased

- surgical trauma on rates of tooth movement and apical root resorption in foxhound dogs. *Orthod Craniofacial Res.* 2010;13(3):179–90.
69. Ruso S, Campbell PM, Rossmann J, Opperman LA, Taylor RW, Buschang PH. Bone response to buccal tooth movements - With and without flapless alveolar decortication. *Eur J Orthod.* 2014;36(6):613–23.
 70. Hartsfield JKJ, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev oral Biol Med.* 2004 Jan;15(2):115–22.
 71. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea-Pérez E, et al. Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) genetic variations condition post-orthodontic external root resorption in endodontically-treated teeth. *Histol Histopathol.* 2013;28(6):767–73.
 72. Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and the interleukin-1B gene polymorphism in the Japanese population. *Orthod Waves.* 2009;68(4):152–7.
 73. Borilova Linhartova P, Cernochova P, Kastovsky J, Vrankova Z, Sirotkova M, Izakovicova Holla L. Genetic determinants and postorthodontic external apical root resorption in Czech children. *Oral Dis.* 2017;23(1):29–35.
 74. Wu FL, Wang LY, Huang YQ, Guo WB, Liu CD, Li SG. Interleukin-1 β +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: A meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):4678–86.
 75. Linhartova P, Cernochova P, Izakovicova Holla L. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis.* 2013 Apr;19(3):262–70.