

ARTÍCULO DE REVISIÓNOnline ISSN: 2665-0193
Print ISSN: 1315-2823**Citotoxicidad de los alineadores ortodónticos. Revisión de la literatura****Citotoxicity of orthodontic aligners. Literature review**Di Natale G. Roberto¹, Cintora Patricia², Guercio Monaco Elisabetta³

¹Odontólogo Universidad Central de Venezuela. Especialista en Ortodoncia Universidad Alfonso X Madrid. ²Odontólogo, Especialista en Ortodoncia, PhD. Coordinadora del Master de Ortodoncia, Universidad Alfonso X. Madrid, España. ³Odontólogo, Especialista en Ortodoncia, MSc, PhD. Profesora Universidad Central de Venezuela. Distrito Capital, Venezuela.

elizabetta.guercio@ucv.veRecibido 17/04/2023
Aceptado 15/05/2023**Resumen**

El uso de alineadores ortodónticos confeccionados en material termoplástico es una práctica clínica común en Ortodoncia, siendo muy probable que aumente en los próximos años. Hasta la fecha son escasos los estudios de investigación que evalúan los efectos biológicos y las consideraciones de seguridad de estos sistemas sobre la salud humana. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue estudiar la evidencia científica existente analizando los posibles efectos citotóxicos de estos aparatos sobre la salud humana. Se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos electrónicas, evaluando exhaustivamente la evidencia científica existente. La calidad de la evidencia en general fue de baja a media y los resultados de los estudios clínicos y de laboratorio fueron inconsistentes.

Palabras clave: alineadores, citotoxicidad, ortodoncia.

Summary

The use of thermoplastic material in orthodontics, either as aligner, is common practice and is likely to increase in the years to come. However, no systematic assessment on safety considerations of these adjuncts has been implemented up to date. The aim of this bibliographic review was to collectively appraise the existing evidence from both clinical and laboratory studies, on whether these appliances are associated with any cytotoxic effects. Different electronic databases were searched. The quality of the evidence overall was low to medium and the evidence from clinical and laboratory studies appear inconsistent.

Keywords: aligner, cytotoxicity, orthodontics.

Introducción

Los sistemas ortodónticos de alineadores y retenedores transparentes en conjunto con los sistemas de planificación digital se han desarrollado ampliamente en los últimos años revolucionado la Ortodoncia de los tiempos modernos. La terapia de ortodoncia con alineadores ha experimentado un aumento notable en las últimas décadas, en gran parte impulsado por las agresivas campañas de marketing de los fabricantes, lo que ha llevado a un incremento en el interés de los pacientes en búsqueda de una ortodoncia “invisible” así como el incremento en su uso por parte de los ortodontistas¹. Estos sistemas de alineación han sido propuestos como una alternativa de tratamiento ortodóntico mejor que la aparatología convencional fija multibrackets, resaltando ventajas como la estética, menor dolor durante el tratamiento, tiempos de tratamiento reducidos, la no necesidad de realizar extracciones dentarias como parte de la planificación terapéutica, facilidad de uso, mejor higiene por parte de los pacientes y muy pocas emergencias durante su uso.²

Sin embargo, también se han reportado desventajas como limitaciones biomecánicas para lograr movimientos dentarios buco-linguales (torque) y corrección de las rotaciones, limitación en las mecánicas de cierre de espacios extractivos así como la deficiente obtención de una oclusión ideal funcional al final del tratamiento³. Gran parte de los estudios publicados en la literatura científica están enfocados en la biomecánica de estos alineadores, su diseño, la efectividad de los movimientos dentarios ortodónticos, el desarrollo de sistemas de fuerzas tipo attachment, así como en los cambios físicos y mecánicos asociados con su tiempo de uso, desgaste, adelgazamiento y cambios químicos en el ambiente oral.⁴

El enfoque actual de la ortodoncia con los alineadores se ha centrado principalmente en la obtención de movimientos dentarios de una forma efectiva desde el punto de vista mecánico y en un breve tiempo. En este sentido las casas fabricantes se han enfocado en el desarrollo de softwares y materiales que obtengan estos objetivos.

Es así como en los últimos tiempos se ha incrementado el número de publicaciones sobre estos sistemas de alineación ortodóntica, enfocados principalmente en el estudio de las características biomecánicas, su comparación con la ortodoncia convencional, cambios físicos de los alineadores, su tiempo efectivo de uso, desgaste, adelgazamiento y cambios químicos, mientras que muy pocos han estudiado los cambios biológicos que pudieran presentar los tejidos con su uso prolongado^{5,6}. A partir del año 2020, aumentan las preocupaciones sobre la toxicidad de los alineadores transparentes, prestando mayor atención a los materiales y a su método de fabricación.

Algunos estudios revelaron que los plásticos utilizados en los dispositivos de alineadores transparentes podrían tener efectos adversos sobre la actividad y viabilidad de las células gingivales, así como generar trastornos reproductivos severos y toxicidad en un ambiente *in vitro*, destacando los futuros riesgos de su uso en humanos.⁷

La biocompatibilidad se describe tradicionalmente como la capacidad que tiene un material o sustancia para dar lugar a una respuesta apropiada del huésped. El término apropiado significa que un material biocompatible no es necesariamente inerte, pero debe dar lugar a un riesgo bajo⁸. El término "respuesta del huésped" comprende una gran variedad de reacciones biológicas que incluyen, entre otras, las toxicidades sistémicas agudas, subcrónicas y crónicas, la irritación o toxicidad local⁹. En otras palabras, la biocompatibilidad

correspondería a la suma de que el producto no sea dañino y además sea eficiente¹⁰. El uso de un material no biocompatible en la cavidad bucal puede provocar un aumento de la respuesta inflamatoria, lo que lleva a la muerte celular y necrosis tisular¹¹. La citotoxicidad se define como la capacidad de los materiales para dar lugar a daño celular y depende de las propiedades físicas y químicas de estos.

Como resultado, los materiales inciden sobre el sistema enzimático, inhibiéndolo reversible o irreversiblemente. Esta acción se puede localizar de forma selectiva sobre sitios de la célula específicos, como en la membrana celular, alterando su permeabilidad. También los tóxicos pueden actuar a nivel endocelular, actuando sobre los organelos celulares como las mitocondrias, modificando los mecanismos de oxidación, los ribosomas, afectando a la síntesis de proteínas, el retículo endoplasmático, cambiando la inducción enzimática y la biodegradación, o sobre el núcleo celular, afectando a la replicación del ADN.¹²

El componente básico que constituye los alineadores ortodónticos es el poliuretano, el cual no es un material inerte y se ve afectado por el calor, la humedad y el contacto prolongado con enzimas salivales¹³. Las propiedades mecánicas de los polímeros se pueden mejorar mezclando diferentes tipos de polímeros, como poliéster, poliuretano y polipropileno.

Las mezclas de estos tres polímeros se emplean comúnmente en la fabricación comercial de alineadores transparentes y se ha demostrado que mejoran las propiedades mecánicas y químicas para un mejor rendimiento clínico de los alineadores transparentes¹⁴. Los polímeros termoplásticos y las mezclas de polímeros continúan dominando el mercado de los alineadores transparentes comerciales, siendo el sistema Invisalign® el más utilizado comercialmente; sin embargo, después de la expiración de su patente, se introdujeron varios sistemas de alineadores transparentes, de los cuales aún no se disponen suficientes estudios de investigación que permitan verificar sus efectos mecánicos y biológicos. (Tabla 1)

Tabla 1: Polímeros usados en la confección de los alineadores ortodónticos más comerciales

Nombre comercial	Casa productora	Material del alineador
Invisalign®	Align Technology Inc, San Jose, USA	Material SmartTrack™: LD30 Poliuretano termoplástico aromático multicapa de disocianato de metileno difenilo y 1,6-hexanodiol más aditivos
Clear Correct	Institut Straumann AG, Basel, Switzerland	Material ClearQuartz: material de tres capas de poliuretano patentado Zendura
Clarity	3 M ESPE Maplewood, USA	3M™ Clarity™ Aligners Flex Material flexible de 5 capas 3M™ Clarity™ Aligners Force: material rígido mezcla de copolímero de 5 capas
Spark	Ormco Corporation, Brea, USA	Material TruGEN™ y TruGEN XR
Sure-Smile	Dentsply Sirona, York, USA	Essix Plastics: Plus, C plus Polipropileno/copolímero de etileno (>95 %), estabilizadores (<5 %)

Se reconoce que los monómeros no polimerizados pueden causar lixiviación de materiales poliméricos y posiblemente generar efectos tóxicos en los sistemas biológicos. Entre los efectos citotóxicos se incluyen una reacción inmune a la exposición del material, perturbación del ciclo celular, apoptosis celular e inducción de mutagénesis o carcinogénesis. Desafortunadamente, estos efectos no siempre se expresan de inmediato.

Estos alineadores ortodónticos son usados continuamente por el paciente a lo largo del día, envolviendo los dientes y en algunos casos contactando la encía. Se indican alineadores nuevos cada 2 semanas hasta completar el tratamiento. El tiempo medio de un tratamiento completo oscila entre 6 meses a 2 años, dependiendo de la severidad de la maloclusión. Sin embargo, este tiempo de tratamiento puede prolongarse en casos complejos, de allí que surjan preocupaciones por el uso de estos polímeros.¹⁵

Se ha evaluado *en vitro* la estructura y los cambios químicos ocurridos en los alineadores tras la exposición al medio oral, así como la capacidad citotóxica y propiedades estrogénicas de los mismos¹⁶⁻¹⁸, lo cual ha revelado que los plásticos usados en la confección de alineadores y retenedores ortodónticos pueden generar efectos adversos sobre la actividad y viabilidad de células gingivales, así como una severa toxicidad en la reproducción celular, con algunos riesgos de su uso en humanos¹⁹.

Al parecer estos efectos pueden estar relacionados no solo con el material de elaboración, sino también con su método de fabricación.²⁰

La preocupación de los investigadores se incrementa al evidenciar la relación entre los

materiales de policarboxilato y el potencial de estrogenicidad sobre los humanos, en particular debido a la posible liberación de Bisfenol-A (BPA)^{21,22}. El bisfenol constituye un monómero que se utiliza durante la producción de una amplia variedad de materiales de ortodoncia, para la fabricación de una gama de polímeros, como resinas compuestas, brackets estéticos, ligaduras elastoméricas, pero también alineadores termoplásticos o sistemas de retención²³. Incluso se ha documentado la liberación de BPA por parte de los materiales ortodónticos termoplásticos utilizados en ambientes orales.²⁴

La preocupación con respecto a la liberación del BPA por parte de materiales ortodónticos, se debe a su potencial de exhibir actividades estrogénicas.

Estudios recientes han demostrado que la exposición de los organismos vivos al BPA, inducen efectos relacionados con las hormonas, como la pubertad temprana en las hembras y la feminización en varones; mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres y cáncer de próstata en hombres²⁵; liberación de prolactina y efectos conductuales asociados²⁶; desarrollo de hiperglucemia y tolerancia a la insulina.²⁷

La biocompatibilidad de diferentes materiales ortodónticos, tipo resinas de adhesión, brackets y arcos ortodónticos ha sido ampliamente estudiada²⁸, sin embargo la toxicidad de los materiales termoplásticos utilizados como alineadores o retenedores ortodónticos, se ha estudiado escasamente.

El uso masivo de estos sistemas de alineadores y el auge por el uso de una retención transparente confeccionada con material termoplástico obliga al estudio de estos sistemas en términos de su eficacia y seguridad. El objetivo del presente trabajo consistió en realizar una revisión bibliográfica en la que se analizó la evidencia

científica existente sobre la citotoxicidad de los materiales termoplásticos utilizados en la confección de los alineadores ortodónticos.

Materiales y Métodos

La siguiente estrategia de búsqueda bibliográfica fue implementada: análisis de las bases de datos MEDLINE PMC, NLM (PubMed-www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), EMBASE (www.embase.com), Cochrane Library (www.cochranelibrary.com), Web of Science Collection (webofknowledge.com/WOS), Scopus (www.scopus.com), Google Scholar y LILACs; los términos MeSH utilizados fueron: (“Invisalign®” OR “invisible removable aligners” OR “Clear Aligner” OR “Invisible aligners” OR “thermoplastic aligner” OR “Retainer”) AND (“Cell viability” AND “Gingival fibroblast”) AND (“Biocompatibility” OR “toxicity” OR “cytotoxicity” OR “endocrine disruptor” OR “clinical adverse”) AND (“Orthodontic”); la búsqueda bibliográfica fue realizada desde Julio de 2022 hasta Enero 2023, incluyéndose los antecedentes directos de los últimos 5 años, así como los antecedentes y bases biológicas de importancia de años anteriores.

Durante la búsqueda bibliográfica fue planteada la siguiente pregunta PICO (Población, Intervención, comparación y Outcome): ¿Pueden los alineadores ortodónticos termoplásticos utilizados en pacientes adultos, adolescentes y niños, inducir a efectos citotóxicos que perjudiquen su salud?

Los siguientes criterios de inclusión fueron utilizados para seleccionar los artículos en relación con el objetivo del estudio: que el lenguaje fuese inglés y español, estudios clínicos observacionales, transversales, prospectivos y retrospectivos sin restricción inicial en el tamaño muestral, ensayos clínicos aleatorizados, revisión sistemática de la literatura y metaanálisis, todos en revistas debidamente indexadas.

Se excluyeron resúmenes, cartas y artículos comerciales que no cumplan con el objetivo de esta revisión.

Discusión

Diversos estudios han reportado cambios en la viabilidad celular, permeabilidad de la membrana celular, alteraciones en la adhesión celular, reducción de la integridad epitelial y microfiltración atribuidos a una exposición continua a los materiales termoplásticos ortodónticos.²⁹⁻³⁵

A pesar de que la mayoría de los alineadores son productos poliméricos termoendurecibles de poliuretano o de materiales similares, existen algunas diferencias entre las empresas fabricantes, básicamente en las técnicas de producción, en sus características dimensionales y la incorporación de diferentes aditivos durante su elaboración.

La conversión incompleta de monómeros en polímeros da como resultado productos residuales que pueden filtrarse en la saliva y en consecuencia causar efectos adversos sobre los tejidos biológicos, que incluye inflamación gingival o irritación, reacciones inmunitarias, apoptosis o alteraciones en el ciclo celular, considerándose citotóxicos, entendiendo la citotoxicidad como el grado en que un agente específico provoca una acción destructiva en ciertas células, es decir, la probabilidad de que una sustancia dañe las células o provoque apoptosis.³⁶

La citotoxicidad de los materiales y productos dentales sobre los tejidos orales se ha venido estudiando en las últimas décadas. Para determinar la biocompatibilidad de un producto, se evalúa la citotoxicidad mediante pruebas *in vivo* o *in vitro*. Los estudios *in vitro* se usan más comúnmente, de hecho, se consideran un primer

enfoque para evaluar los nuevos biomateriales dentales.

La citotoxicidad de materiales termoplásticos de uso ortodóntico ha sido escasamente investigada a lo largo de los últimos años y adicionalmente se ha estudiado mediante enfoques metodológicos muy diversos que ha hecho difícilmente comparables los resultados.

La Organización Internacional de Normalización (ISO) recomienda el uso *in vitro* de células de fibroblastos gingivales humanos (HGF) para verificar la biocompatibilidad de los materiales dentales, ya que estas son las células primarias presentes en los tejidos intraorales y son las más expuestas a los efectos tóxicos de los materiales dentales.²⁸

Algunas de estas investigaciones han reportado una ligera o moderada toxicidad de los alineadores sobre las células en estudio^{15,31,34,37}. Es así como el estudio de Martina *et al.*³¹ mostró una ligera citotoxicidad de los materiales termoplásticos utilizados con diferentes sistemas de alineadores: Duran (Scheu-Dental GmbH, Iser lohn, Alemania), Biolon (Dreve Dentamid GmbH, Unna, Alemania), Zendura (Bay Materials LLC, Fremont, California) y SmartTrack (Align Technology), sugiriendo una posible correlación entre el proceso de termoformado y la liberación de monómeros, lo que podría subsecuentemente aumentar la toxicidad de los mismos.

Así mismo, el estudio de Alhendy *et al.*³⁴ demostró que los materiales termoplásticos utilizados por sistemas de alineadores como Invisalign®, Eon, SureSmile y Clarity, expresaron diferentes grados de toxicidad variando de leve a moderada.

Por su parte el estudio de Marshet *al.*³⁷ también evidenció niveles leves de citotoxicidad sobre fibroblastos gingivales en contacto con tres materiales de alineadores SmartTrack, Zendura y

ComfortTrack. SmartTrack, el material utilizado por el sistema Invisalign®, fue el único material común entre estos estudios y en todos se reporta una ligera toxicidad sobre fibroblastos humanos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Premaraj *et al.*¹⁵ en el 2014 quienes observaron cambios en la viabilidad celular y permeabilidad de la membrana celular de las células epiteliales relacionadas con el uso del Invisalign®.

Así mismo el estudio realizado por Fayyaz Ahamedy *et al.*³⁸ en el 2020, evaluando la toxicidad de un grupo de alineadores de impresión directa 3D con resinas y material termoformado de SmartTrack, observó una ligera toxicidad de todos ellos; sin embargo determinaron que el material SmartTrack del sistema Invisalign® (poliuretano) era más biocompatible, seguido por el material de los alineadores impresos directamente (polimetilmetacrilato).

Encontraron una mayor citotoxicidad el primer día para todos los alineadores, la cual fue disminuyendo gradualmente con el paso de los días.

Sin embargo estudios previos realizados por Eliades *et al.*¹⁷ no reportaron efectos citotóxicos con el uso de los alineadores de Invisalign®, enfatizándose que este estudio fue realizado en el 2009 y a partir del 2012 ha cambiado el material utilizado en la confección de estos alineadores.

Otros estudios de cultivos celulares realizados directamente sobre los alineadores, a pesar de no reportar efectos citotóxicos de los mismos, mostraron alteraciones en las funciones de barrera de la célula y en su reacción inflamatoria, sin especificar las implicaciones biológicas de estas reacciones celulares.^{39,40} (Tabla 2)

Tabla 2: Resumen de los estudios In vitro que analizaron la citotoxicidad de algunos alineadores ortodónticos comerciales

Autor y año	Muestra	Linaje celular	Conclusiones
Eliadesy <i>et al.</i> ¹⁷ 2009	Alineadores Invisalign® (termoformado)	Fibroblastos gingivales humanos y MCF7 Tiempo: 2 meses	No se evidenció citotoxicidad
Premarajy <i>et al.</i> ¹⁵ 2014	Alineadores Invisalign® (termoformado)	Células orales epiteliales Tiempo 2-4-8 semana	Cambios en la viabilidad celular, permeabilidad de la membrana y adhesión de las células epiteliales
Martinay <i>et al.</i> ³¹ 2019	Materiales de alineadores: Duran Biolon, Zendura (termoformados y no termoformados) y SmartTrack (termoformado)	Fibroblastos gingivales humanos	Efecto citotóxico leve de todos los alineadores. Mayor citotoxicidad en termoformados
Nemecy <i>et al.</i> ⁴⁰ 2020	Material alineador SmartTrack Invisalign®	Células orales epiteliales Ca9-22	Liberación de mediadores inflamatorios
Fayyaz Ahamed <i>et al.</i> ³⁸ 2020	Material Alineador SmartTrack Invisalign® (poliuretano) y alineadores impresión directa 3D (polimetilmetacrilato)	Fibroblastos gingivales ratones	Ligera citotoxicidad en todos los alineadores, mayor en los de impresión directa.
Nemec <i>et al.</i> ³⁷ 2021	Material alineador SmartTrack Invisalign®	Queratinocitos orales humanos primarios (HOK)	Liberación de mediadores inflamatorios
Alhendy <i>et al.</i> ³⁴ 2022	Alineadores Invisalign®, Eon, SureSmile y Clarity	Fibroblastos gingivales humanos	Citotoxicidad leve a moderada en la totalidad de los alineadores
Marsh <i>et al.</i> ³⁷ 2022	SmartTrack, Zendura FLX y ComfortTrack	Fibroblastos gingivales humanos	Citotoxicidad leve en los tres alineadores. SmartTrack más tóxico

El único estudio in vivo sobre animales de experimentación que evaluó la toxicidad de los alineadores comerciales, fue el realizado por Chen *et al.*³⁰. Este estudio observó un aumento en los niveles de algunos metales, principalmente con el uso de retenedores, pero según los autores dichos niveles no fueron considerados tóxicos. Aunque se llevó a cabo en un modelo animal, los investigadores establecen que sus resultados podrían ser extrapolados a los humanos, apoyando un uso clínico seguro. Un paso crítico en la interpretación del nivel de evidencia científica existente y su ubicación en

el contexto actual, sería reconocer la existencia de un comportamiento diferente de un material termoplástico dentro de la cavidad bucal en comparación a su comportamiento bajo estrictas condiciones experimentales. El uso clínico de los alineadores o retenedores de ortodoncia está sujeto a un estrés masticatorio inevitable e impredecible así como a variaciones en el pH y/o la temperatura de la cavidad oral que ocurre con el consumo de los alimentos, lo que puede llevar al desgaste de los aparatos, que en conjunto con la cooperación de los pacientes pueden formar un todo variable que puede no ser registrado por

las condiciones de laboratorio. Un estudio reciente sobre la rugosidad de la superficie y las propiedades mecánicas de los alineadores disponibles comercialmente después de un uso clínico a corto plazo han revelado diferencias significativas en las propiedades del material en comparación con el material no envejecido, así como el desgaste del aparato incluso después de solo una semana de uso.⁴¹

El estudio realizado por Premaraj *et al.*¹⁵ demostró que el contacto de las células epiteliales gingivales con el material termoplástico en un ambiente de solución salina genera una interrupción de la integridad de la membrana, reducción del metabolismo celular y reducción de la capacidad de contacto célula-célula. Estas reacciones no ocurrieron en la saliva artificial. Sin embargo, este estudio proporciona información valiosa en relación a la citotoxicidad de los materiales termoplásticos utilizados para la fabricación de alineadores transparentes¹⁵. En líneas generales, los resultados de las investigaciones siguen siendo ambiguos debido a la escasa evidencia en la literatura. Hay una necesidad absoluta de más estudios en estos dominios, especialmente dadas las posibles implicaciones sobre la salud de los pacientes jóvenes.¹⁹

Un aspecto relevante que será desarrollado en un futuro estudio, es la posible relación de los alineadores ortodónticos con la liberación de BPA, conociéndose claramente la estrogenicidad que esta sustancia produce comportándose como un disruptor endocrino capaz de inducir efectos relacionados con las hormonas, como la pubertad temprana en las hembras y la feminización en varones; mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres y cáncer de próstata en hombres²⁵; liberación de prolactina y efectos conductuales asociados²⁶; desarrollo de hiperglucemia y tolerancia a la insulina.²⁷

La biocompatibilidad de los materiales es un tema que a lo largo de los años ha suscitado un

interés creciente tanto en la comunidad científica ortodóntica como en la ingeniería industrial moderna. La razón de tan marcada atención se debe en gran parte a la continua y progresiva evolución que, particularmente en las últimas décadas, ha experimentado la tecnología de producción de materiales de ortodoncia. De hecho, de la mano de la mejora de una tecnología muy avanzada, a lo largo de los años se ha ido desarrollando una gama de materiales cada vez más sofisticados y versátiles. No cabe duda de que la disponibilidad de medios tan avanzados ha contribuido significativamente a ampliar las posibilidades de tratamiento para el ortodoncista. De hecho, también fue gracias a los nuevos materiales que el clínico llegó a enfrentarse con perspectivas de tratamiento que no habrían sido imaginables antes del advenimiento de la era tecnológica actual. Por otro lado, una proliferación tan rápida de medios terapéuticos ha suscitado preocupaciones crecientes sobre las características de seguridad de los materiales con respecto a los tejidos del cuerpo. De hecho, la propuesta de nuevos materiales por parte de la investigación industrial no siempre ha ido a la par de un adecuado proceso de verificación clínica; fue así que en la práctica ortodóntica se dieron situaciones inesperadas de efectos nocivos en el paciente producidos por materiales decididamente innovadores pero no suficientemente probados en cuanto a las características de aceptabilidad biológica.¹⁹

Otro elemento de reflexión surge del uso frecuente, de materiales de ortodoncia en pacientes aún en fase de crecimiento. En este sentido, se sabe que en la edad de desarrollo las reacciones inmunitarias frente a sustancias extrañas deben considerarse potencialmente inmaduras y por lo tanto, susceptibles de expresarse con manifestaciones clínicas de tipo hiperreactivo. En particular, las respuestas de hipersensibilidad conocidas como reacciones de tipo atópico son decididamente más frecuentes en las primeras edades del desarrollo en

comparación con lo que se observa al final del crecimiento³¹. Es por ello que la sucesión de nuevas propuestas de tratamientos ortodónticos, no siempre suficientemente examinadas desde el punto de vista de biocompatibilidad, citotoxicidad, estrogenicidad, alergia, ha dado lugar a profundas inquietudes en cuanto al uso de materiales de ortodoncia en la edad pediátrica. Sobre la base de estas consideraciones, el clínico de hoy necesita hacer una pausa para reflexionar sobre las características de biocompatibilidad de los materiales de ortodoncia.

Hasta el momento, siguen siendo escasos los artículos publicados sobre la toxicidad de los sistemas ortodónticos de alineadores, a pesar de que han sido muchos los pacientes que han recibido tratamiento con estos sistemas en todo el mundo. Aunque los casos clínicos reportados son múltiples, los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo insuficientes y algunas de las investigaciones en la literatura científica muestran sesgos durante su desarrollo, escasa selección de la muestra, tamaño muestral reducidos, conflictos de intereses y controversias de sus resultados. Son necesarios estudios longitudinales, con adecuado rigor metodológico, que permita avanzar en esta línea de investigación.

Conclusión

Se ha reportado una toxicidad de ligera a moderada sobre diferentes linajes celulares inducida por diferentes materiales termoplásticos utilizados en la elaboración de los alineadores ortodónticos.

Sin embargo, la evidencia disponible sigue siendo inconsistente y los pocos estudios realizados se han limitado a pruebas *in vitro*. El enfoque más prometedor sería propiciar nuevas investigaciones, principalmente tipo ensayos clínicos cuyo rigor metodológico y evidencia científica podría generar diferentes respuestas.

Referencias

1. Keim RG, Gottlieb EL, Vogels DS, Vogels PB. JCO study of orthodontic diagnosis and t; Part 1: Results and trends. *J Clin Orthod* . 2014;48:607–30.
2. Kassam SK, Stoops FR. Are clear aligners as effective as conventional fixed appliances? *Evid Based Dent* . 2020 Mar 27;21(1):30–1.
3. Borda AF, Garfinkle JS, Covell DA, Wang M, Doyle L, Sedgley CM. Outcome assessment of orthodontic clear aligner vs fixed appliance treatment in a teenage population with mild malocclusions. *Angle Orthod* . 2020 Jul 1;90(4):485–90.
4. Fang D, Li F, Zhang Y, Bai Y, Wu BM. Changes in mechanical properties, surface morphology, structure, and composition of Invisalign material in the oral environment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* . 2020;157(6):745–53.
5. Papageorgiou SN, Koletsi D, Iliadi A, Peltomaki T, Eliades T. Treatment outcome with orthodontic aligners and fixed appliances: a systematic review with meta-analyses. *Eur J Orthod* . 2020 Jun 23;42(3):331–43.
6. Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL. Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: A systematic review. *Angle Orthod*. 2015;85(5):881–9.
7. Rogers HB, Zhou LT, Kusuhara A, Zaniker E, Shafaie S, Owen BC, et al. Dental resins used in 3D printing technologies release ovo-toxic leachates. *Chemosphere* . 2021 May;270:129003.
8. Ganapathy D, Sciences T, Lecturer S, Sciences T, Sciences T. Biocompatibility of Dental. 2021;08(01):504–12.
9. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and

- Dental Amalgam—A Review. *J Biomed Biotechnol* . 2012;2012:1–8.
10. Peters OA. Research that matters - biocompatibility and cytotoxicity screening. *Int Endod J* . 2013 Mar;46(3):195–7.
 11. Marquardt W, Seiss M, Hickel R, Reichl FX. Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent* . 2009 Apr;11(2):101–7.
 12. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* . 2007 May 1;12(3):E258-66.
 13. Eliades T. Structural conformation of in vitro and in vivo aged orthodontic elastomeric modules. *Eur J Orthod*. 1999 Dec 1;21(6):649–58.
 14. Zhang N, Bai Y, Ding X, Zhang Y. Preparation and characterization of thermoplastic materials for invisible orthodontics. *Dent Mater J*. 2011;30(6):954–9.
 15. Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2014;145(1):64–71.
 16. Schuster S, Eliades G, Zinelis S, Eliades T, Bradley TG. Structural conformation and leaching from in vitro aged and retrieved Invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2004 Dec;126(6):725–8.
 17. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE, Eliades G, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009;136(1):100–3.
 18. Gracco A, Mazzoli A, Favoni O, Conti C, Ferraris P, Tosi G, et al. Short-term chemical and physical changes in invisalign appliances. *Aust Orthod J*. 2009 May;25(1):34–40.
 19. Francisco I, Paula AB, Ribeiro M, Marques F, Travassos R, Nunes C, et al. The Biological Effects of 3D Resins Used in Orthodontics: A Systematic Review. *Bioengineering*. 2022;9(1):1–15.
 20. Milovanović A, Sedmak A, Golubović Z, Mihajlović KZ, Žurkić A, Trajković I, et al. The effect of time on mechanical properties of biocompatible photopolymer resins used for fabrication of clear dental aligners. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;119
 21. Eliades T, Gioni V, Kletsas D, Athanasiou AE, Eliades G. Oestrogenicity of orthodontic adhesive resins. *Eur J Orthod*. 2007;29(4):404–7.
 22. Halimi A, Benyahia H, Bahije L, Adli H, Azeroual MF, Zaoui F. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. *Int Orthod* . 2016;14(4):399–417.
 23. Eliades T. Bisphenol A and orthodontics: An update of evidence-based measures to minimize exposure for the orthodontic team and patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2017;152(4):435–41.
 24. Raghavan AS, Pottipalli Sathyanarayana H, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2017;151(3):471–6.
 25. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci*. 2005 May 10;102(19):7014–9.
 26. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110(suppl 3):415–22.
 27. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The Estrogenic Effect of Bisphenol A. Disrupts Pancreatic

- β -Cell Function In Vivo and Induces Insulin Resistance. *Environ Health Perspect* . 2006 Jan;114(1):106–12.
28. Li W, Zhou J, Xu Y. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomed Reports*. 2015;3(5):617–20.
 29. Ryu J-H, Kwon J-S, Jiang HB, Cha J-Y, Kim K-M. Effects of thermoforming on the physical and mechanical properties of thermoplastic materials for transparent orthodontic aligners. *Korean J Orthod* . 2018 Sep;48(5):316–25.
 30. Chen S, Li S, Fang D, Bai Y. Quantification of metal trace elements in orthodontic polymeric aligners and retainers by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:16273–82.
 31. Martina S, Rongo R, Bucci R, Razionale AV, Valletta R, D'Antò V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *Angle Orthod*. 2019;89(6):942–5.
 32. Labban N, Song F, Al-Shibani N, Windsor LJ. Effects of provisional acrylic resins on gingival fibroblast cytokine/growth factor expression. *J Prosthet Dent*. 2008;100(5):390–7.
 33. Naqbi A, Shaima R, Athanasios E, Rashid S, Naqbi A, Pratsinis H, et al. In Vitro Assessment of Cytotoxicity and Estrogenicity of Vivera ® Retainers Department of Orthodontics, Hamdan Bin Mohammed College of Dental Orthodontic Clinic, Fujairah Dental Centre, Ministry of Health and Prevention, Laboratory of Cell Proliferati. 2018;19:1163–8.
 34. Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A. Cytotoxicity assessment of different clear aligner systems: An in vitro study. *Angle Orthod*. 2022;92(5):655–60.
 35. Iliadi A, Koletsi D, Papageorgiou SN, Eliades T. Safety considerations for thermoplastic-type appliances used as orthodontic aligners or retainers. a systematic review and meta-analysis of clinical and in-vitro research. *Materials (Basel)*. 2020;13(8).
 36. Pratsinis H, Papageorgiou SN, Panayi N, Iliadi A, Eliades T, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of a novel 3-dimensional printed orthodontic aligner. *Am J Orthod Dentofac Orthop* . 2022;162(3):e116–22.
 37. Marsh S, Anthony R, Barnett B, Shou C, Saunders K. Comparison between the in-vitro cytotoxicity of three different multilayer thermoplastic clear aligner materials. *Int J Dent Mater*. 2022;04(01):01–5.
 38. FayyazAhamed S, Kumar SM, Vijayakumar RK, Aproskanna AS, Indrapriyadharshini K. Cytotoxic evaluation of directly 3D printed aligners and Invisalign. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(5):1141–9.
 39. Nemeč M, Bartholomaeus HM, Wehner C, Behm C, Shokoohi-Tabrizi HA, Rausch-Fan X, et al. Behavior of primary human oral keratinocytes grown on invisalign®smartrack®material. *Appl Sci*. 2021;11(6).
 40. Nemeč M, Bartholomaeus HM, Bertl MH, Behm C, Shokoohi-Tabrizi HA, Jonke E, et al. Behaviour of human oral epithelial cells grown on invisalign® smartrack® material. *Materials (Basel)*. 2020;13(23):1–16.
 41. Papadopoulou, A.K.; Cantele, A.; Polychronis, G.; Zinelis S. E. Changes in Roughness and Mechanical Properties of Invisalign® Appliances after One- and Two-Weeks Use. *Mat. Materials (Basel)*. 2019;12:2406.

