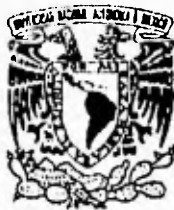


292
2 ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

"CAMBIOS CITOMORFOLOGICOS EN LOS TEJIDOS
PERIODONTALES Y PULPA DENTAL AL INDUCIR FUERZAS
ORTODONTICAS ADMINISTRANDO SIMULTANEAMENTE UN
AANE"

T E S I S

QUE PRESENTAN:

MONTESINOS FLORES ARMANDO
TREVINO SANTOS ALEJANDRO

Para obtener el titulo de:
CIRUJANO DENTISTA

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. SANTA PONCE BRAVO

ASESORES:
CD.MO. FRANCISCO JAVIER MARICHI
CD.MO. LEONOR SANCHEZ

*Docto.
Santa Ponce Bravo*



MEXICO D.F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A LA DRA. SANTA PONCE

Le agradecemos sinceramente su apoyo, tiempo y conocimientos brindados para la realización de este trabajo, así como por su gran amistad.

AL CD.MO. FRANCISCO MARICHI

Muchas gracias por la ayuda brindada para la elección del tema, así como por la asesoría y su amistad.

A LA CD.MO. LEONOR SANCHEZ

Quien nos apoyo en la realización del análisis estadístico y por ser una persona tan fina y amable.

AL QFB. FRANCO MARTINEZ

Por toda la ayuda brindada y por su gran amistad.

Agradecemos a todas las personas que intervinieron en la realización de este trabajo y por su amistad. En especial a Teodomiro, Guillermina, René, José Juan, Leobardo, Adrián y Alfonso.

De igual manera agradecemos al Laboratorio de Patología Experimental y al Bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la FO, así como al Departamento de Cómputo de Fundación UNAM por su desinteresada ayuda.

ПАПА И МАЛЕНА

*Por haberme guiado con amor
y sabiduría agradeciendoles con
mi esfuerzo y dedicación este
logro.*

A MIS HERMANOS

*Fidel, Jorge, Roberto y Daniela
por su compañía, comprensión
y amor.*

A MI ABUELA

*Por haberme dado todo sin esperar
nada a cambio.*

A TI

Donde quiera que estes.

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES	3
1.- Encía	4
2.-Ligamento Periodontal.....	10
3.- Cemento.....	28
4.- Hueso.....	31
5.- Tejido Pulpal.....	39
6.- Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides (AINE).....	46
6.1 Acido Araquidónico	49
6.1.1 Ruta Metabólica de la Ciclooxigenasa.....	52
6.1.1.1 Producción de Prostaglandinas	52
6.1.1.2 Producción de Prostacilinas.....	56
6.1.1.3 Producción de Tromboxanos.....	58
6.1.2 Ruta Metabólica de la Lipooxigenasa.....	58
6.1.3 Ruta Metabólica del Citocromo P-450.....	60
6.1.4 Papel de los Eicosanoides.....	60
6.1.4.1 Vasodilatación y Eritema.....	60
6.1.4.2 Permeabilidad Vascular y Edema.....	61
6.1.4.3 Dolor e Hiperalgisia.....	62
6.1.4.4 Activación Leucocitaria.....	62
6.1.5 AINE.....	63
6.2 Ketorolaco Trometamina (Dolac).....	64
6.3 Clonixinato de Lisina (Dorixina).....	65
7.- Movimiento Ortodóntico.....	67
7.1 Migración Fisiológica y Movimiento Fisiológico de los dientes	68
7.2 Mediadores de la Remodelación Osea durante el Movimiento Ortodóntico.....	71
7.2.1 PGE ₁ , Interleucina 1, Factor de Necrosis Tumoral.....	72
7.2.2 Hormona Paratiroidea y Vitamina D.....	75
7.2.3 Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPc).....	78
7.2.4 Factor de Activación Osteoclástico.....	79
7.3 Formación Osea inducida por PGE ₂	79
7.4 Remodelado del Periodonto durante el Movimiento Ortodóntico.....	81
7.4.1 Factor de Acoplamiento.....	84
7.4.2 Respuesta Piezoeléctrica	84
7.5 Reabsorción Dental.....	85
7.6 Tejido Pulpal frente a la Fuerza Ortodóntica	87
7.7 Recuperación de los Tejidos.....	88
7.8 El paciente Ortodóntico frente al Dolor.....	90

III. MATERIALES Y METODOS.....	94
• Hipótesis.....	94-95
• Objetivo General.....	95
• Objetivos Específicos.....	95
IV. RESULTADOS.....	106
V. DISCUSION.....	125
VI. CONCLUSIONES.....	133
VII. BIBLIOGRAFIA.....	135

INDICE DE FIGURAS

Fig 1. Relaciones Anatomicas de la Encía normal y del Periodonto..... 5

Fig 2. Aporte Sanguíneo de los dientes y de Tejidos Periodontales 7

Fig 3. Aporte Sanguíneo del Periodonto..... 8

Fig 4. Sistema Linfático del Periodonto..... 9

Fig 5. Células del Ligamento Periodontal..... 10

Fig 6. Formación del Ligamento Periodontal..... 13

Fig 7. Fibras del Ligamento Periodontal..... 14

Fig 8. Representación esquemática del Plexo Intermedio..... 15

Fig 9. Fibroblasto del Ligamento Periodontal..... 18

Fig 10 y 11. Secreción de colágena en la Migración de Fibroblastos..... 19

Fig 12. Representación Esquemática de los Fenómenos Biosintéticos en la formación de colágena 20

Fig 13. Estructura y Organización de la Colágena 21

Fig 14. Síntesis y Degradación de Colágena..... 23

Fig 15. Fibras de la Encía y del Ligamento Periodontal..... 25

Fig 16. Irrigación del Periodonto 26

Fig 17. Distribución y Localización del Cemento 28

Fig 18. Estructura del Cemento Celular..... 30

Fig 19. Formación del Osteocito..... 33

Fig 20. Osteocito 34

Fig 21. Sistema de Havers..... 35

Fig 22. Osificación 37

Fig 23. Representación esquemática de los Odontoblastos y Vasos Sanguíneos..... 40

Fig 24. Esquema de la Dentina y Predentina..... 41

Fig 25. Anatomía de la Pulpa 44

Fig 26. Rutas Metabólicas del Acido Araquidónico..... 51

Fig 27. Estructura Química de las Prostaglandinas..... 54-55

Fig 28. Estructura Química de la Prostaciclina..... 57

Fig 29. Remodelado del Hueso Alveolar..... 68

Fig 30. Migración Fisiológica de los dientes 69

Fig 31. Prostaglandinas E en el Movimiento Ortodóntico..... 85

Fig 32. Rutas Biológicas Generadas por la Fuerza Ortodóntica..... 93

Fig 33. Distribución del Grupo Experimental y del Grupo Control..... 99

Fig 34. Anatomía de un Incisivo de Rata 103

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de la Actividad Osteoclástica en el Hueso Alveolar Vestibular del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	112
Tabla 2. Distribución de la Reabsorción Osea en el Hueso Alveolar Vestibular del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	112
Tabla 3. Distribución de la Actividad Osteoclástica en el Hueso Alveolar Palatino del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	113
Tabla 4. Distribución de la Reabsorción Osea en el Hueso Alveolar Palatino del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	113
Tabla 5. Distribución de la Organización de la Capa Odontoblástica del Tejido Pulpar del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	114
Tabla 6. Distribución del Tejido Conectivo del Tejido Pulpar del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	114
Tabla 7. Distribución del Infiltrado Inflamatorio en el Tejido Pulpar del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	115
Tabla 8. Distribución de la Presencia de Reabsorción Interna en el Tejido Pulpar del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	115
Tabla 9. Distribución de la Organización del Ligamento Periodontal Vestibular del Incisivo Superior Derecho en todos los Grupos	116
Tabla 10. Distribución de la Organización del Ligamento Periodontal Palatino del Incisivo Superior Derecho de todos los Grupos	117

INDICE DE MICROFOTOGRAFÍAS

Microfotografía 1.	118
Microfotografía 2.	118
Microfotografía 3.	119
Microfotografía 4.	119
Microfotografía 5.	120
Microfotografía 6.	120
Microfotografía 7.	121
Microfotografía 8.	121
Microfotografía 9.	122
Microfotografía 10.	122
Microfotografía 11.	123
Microfotografía 12.	123
Microfotografía 13.	124

CAMBIOS CITOMORFOLOGICOS EN LOS TEJIDOS PERIODONTALES Y PULPA DENTAL AL INDUCIR FUERZAS ORTODONTICAS ADMINISTRANDO SIMULTANEAMENTE UN ANE

1. INTRODUCCION

Durante la terapia ortod6ntica suceden cambios en los tejidos periodontales y pulpares que son de gran importancia biol6gica; si no se tiene conciencia de estos fen6menos se puede causar un gran da1o; por ejemplo raices reabsorbidas, dientes desvitalizados, crestas alveolares da1adas, bolsas periodontales, mala salud gingival y fracaso en el objetivo terap6utico, son algunos de los problemas a los que se enfrenta quien ignora los principios biol6gicos.

Una de las sensaciones m1s desagradables es el dolor, el cual puede ser causado por un sin n1mero de factores. El dolor es un mecanismo de alerta que indica una alteraci3n en la estructura y/o funcionamiento normal del organismo.

Dentro del campo de la Odontolog1a el Cirujano Dentista necesita controlar continuamente estados dolorosos que presenta el paciente ya sea por alguna alteraci3n de los tejidos o por el mismo tratamiento dental; especificamente la terapia ortod6ntica causa dolor, el cual en algunos casos es muy severo para el paciente por lo que es necesario la prescripci3n de un analg6sico (no esteroideo), o el paciente hace uso indiscriminado de un analg6sico sin una prescripci3n emitida por el Ortodontista.

Sin embargo los analgésicos (no esteroideos) inhiben la síntesis de prostaglandinas, mediadores del dolor y la inflamación, específicamente en la terapia ortodóntica estimulan a las células osteoclasticas para llevar a cabo la resorción ósea necesaria para la movilización de un diente. Por lo que es necesario establecer los cambios que se suscitan al administrar un analgésico (no esteroideo) durante la terapia ortodóntica.

EL ANTECEDENTES

Para poder diferenciar un tejido sano de uno patológico es necesario conocer su estructura y características macro y microscópicas normales. Las estructuras y tejidos que se involucran en los movimientos ortodónticos son principalmente tejidos periodontales y tejido pulpar.

El término de periodonto fué usado cuando se fundó la Academia Americana de Periodontología en 1914, pero el concepto moderno de periodonto como sistema funcional se originó más tarde con Weskj en 1921. El propuso la palabra "paredencia" para designar a la unidad fisiológica que comprende la encía, el ligamento periodontal y la proceso alveolar considerando a esto como un sistema funcional que recibe el impacto de la acción mecánica de los dientes ¹. Actualmente el periodonto se considera como el aparato de inserción que fija los dientes en los maxilares; lo constituyen: ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar considerándose también la encía parte de él, ya que cubre los procesos alveolares y las porciones cervicales de los dientes ².

1- ENCIA

Se define como mucosa al tejido que cubre una superficie que se comunica con el exterior.

En la cavidad bucal, la mucosa se divide en:

- 1.-Especializada (dorso de la lengua).*
- 2.-Revestimiento (carrillos, paladar blando y labios).*
- 3.-Masticatoria (encia y paladar duro).*

*La encia (parte de la mucosa masticatoria que rodea y cubre los procesos alveolares y las porciones cervicales de los dientes), se divide en encia marginal o libre y en encia insertada. La **encia libre** rodea los cuellos de los dientes, asciende y desciende en interproximal para formar la papila interdientaria y la **encia insertada** es aquella que está firmemente adherida a la superficie radicular o al proceso alveolar. Estas dos están separadas por una línea imaginaria llamada **surco marginal libre**. La encia insertada se extiende hacia apical hasta la **línea mucogingival** que separa la encia insertada y la mucosa alveolar siendo ésta la mucosa del fondo del vestíbulo que se continua sin demarcación con la mucosa del carrillo, labio y piso de boca^{2,3}.*

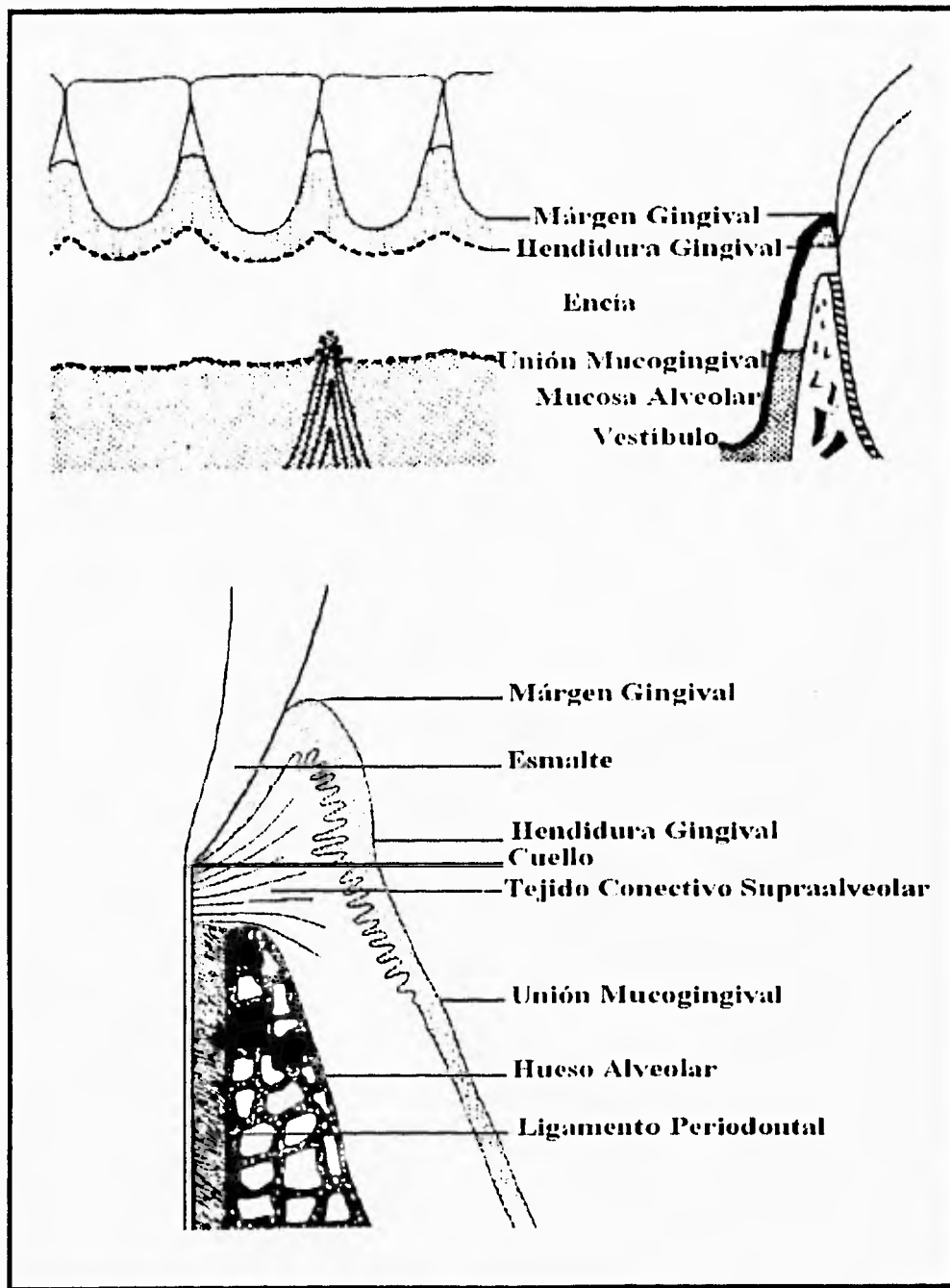


Figura 1. Relaciones Anatómicas de la encía normal y del Periodonto. (figuras tomadas del libro de Genco, J.K. Periodoncia. Ed. Interamericana McGraw-Hill, México, 1993: 4).

*Se considera como una encía sana a aquella que cumple con los criterios clínicos de color, textura, forma, consistencia y surco gingival, ya que el término **encía clínicamente sana** es subjetivo. El color de una encía sana es por lo regular rosa pálido, su superficie en seco debe ser rosa y granulada con puntilleo que parece cáscara de naranja² este corresponde a las proyecciones del epitelio hacia el interior de la lámina propia del tejido conectivo, las partes protuyentes comprenden a epitelio más delgado que está por encima de las proyecciones de tejido conectivo; esta disposición provee una excelente estabilidad mecánica y una gran interfase de contacto para intercambio metabólico¹, la forma está dada por la posición y forma de los dientes; su margen gingival tiene una terminación contra el diente en forma de filo de cuchillo; la encía insertada debe ser firme y resistente mientras la encía marginal es móvil; la profundidad de sondeo del surco gingival para considerarse normal debe ser de 1 a 3mm y no debe existir hemorragia². La encía masticatoria está cubierta por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado¹.*

*Su **inervación** está dada por las ramas maxilar superior y mandibular del trigémino (V par craneal) y transcurren por las vías de los vasos sanguíneos.*

*Su **irrigación** está dada por las arterias dentarias superiores e inferiores que extienden ramas hacia el interior de la encía en sentido interproximal como hacia vestibular y lingual, las ramas se anastomosan con las arterias que abastecen la mucosa oral adyacente; los tejidos gingivales tienen una doble provisión de sangre: una interna del hueso y del ligamento periodontal y otra externa a través del periostio¹; por medio de los vasos suprapariéticos que son ramas terminales de la arteria sublingual, bucal, submentoniana, facial, palatina mayor, infraorbitaria y alveolar posterosuperior³.*

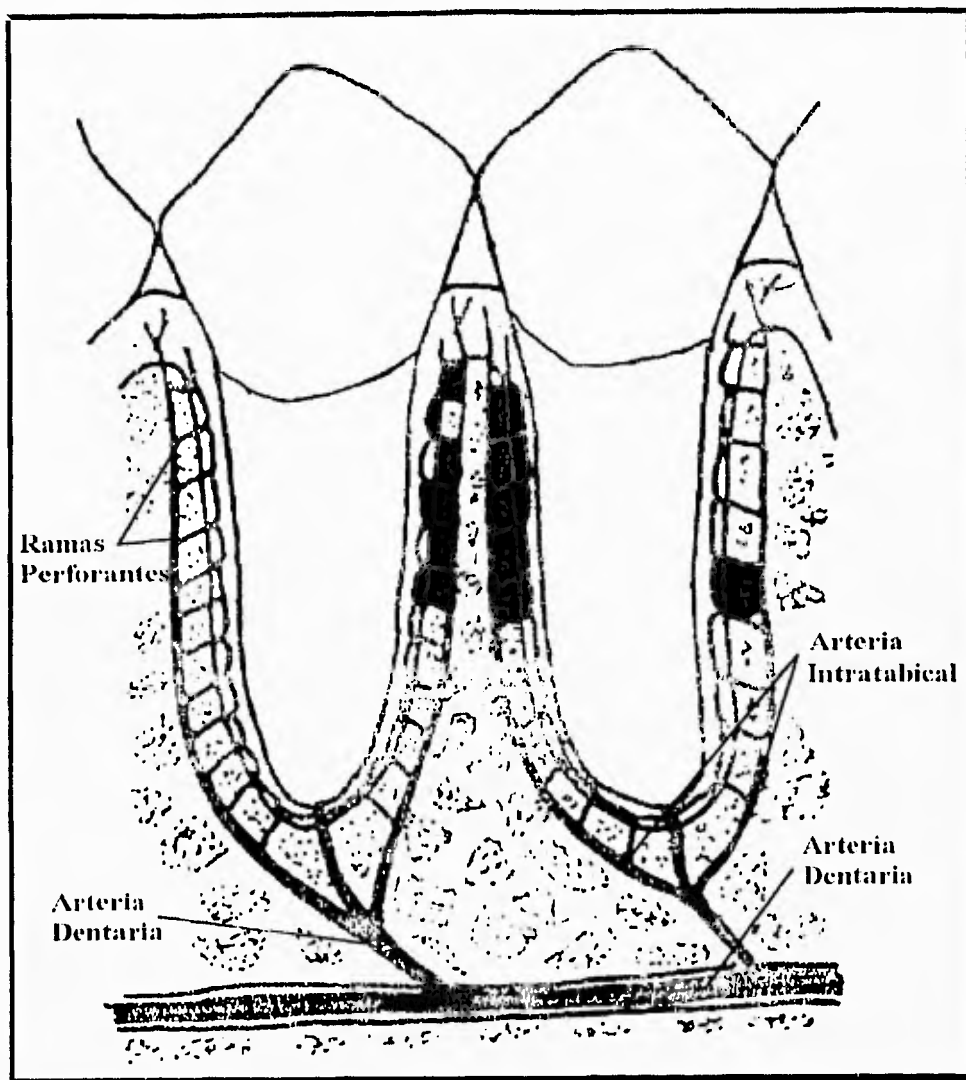


Figura 2. Aporte sanguíneo de los dientes y de tejidos periodontales. (figura tomada del libro de Lindhe, J. Periodontología Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 1986: 51).

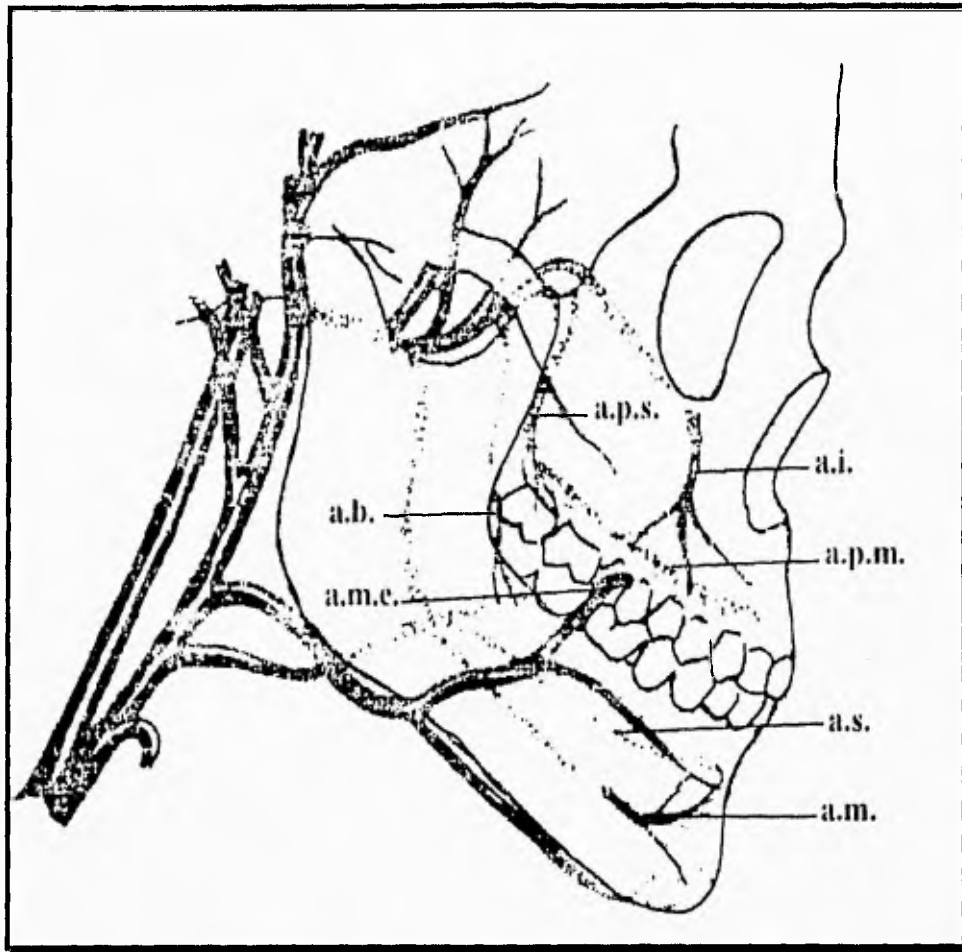


Figura 3 Aporte sanguíneo del periodonto. (figura tomada del libro de Lindhe, J. Periodontología Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 1986: 51). Arteria Sublingual (a.s.), Arteria mentoniana (a.m.), Arteria Bucal (a.b.), Arteria Maxilar Externa (a.m.e.), Arteria Palatina Mayor (a.p.m.), Arteria infraorbitaria (a.i.), Arteria Alveolar Posterosuperior (a.p.s.).

El drenaje linfático se extiende desde la papilas del tejido conectivo y avanza hacia una red colectora sobre la superficie del periostio de la apófisis alveolar que drena en los linfáticos regionales ¹.

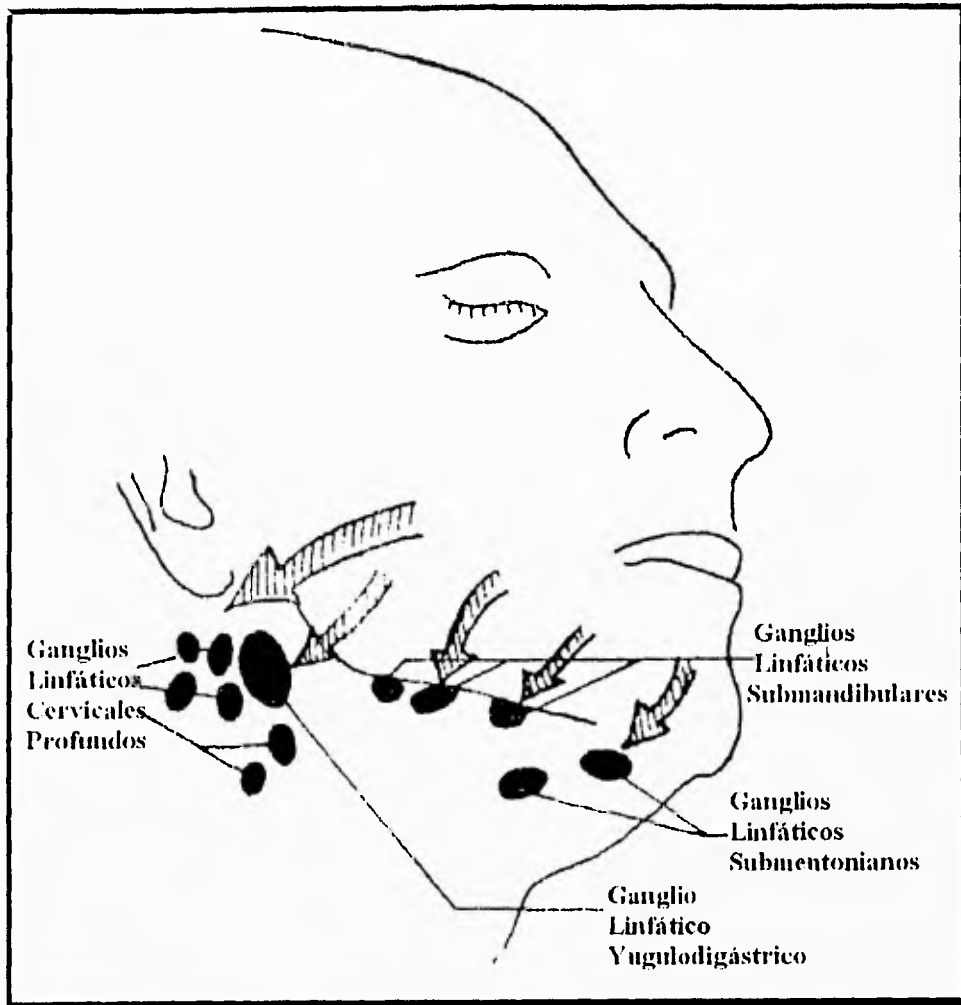


Figura 4. Sistema linfático del periodonto. (figura tomada del libro de Lindle, J. Periodontología Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 1986: 56).

2. LIGAMENTO PERIODONTAL

Es un tejido conectivo diferenciado que se localiza rodeando la raíz del diente, entre el cemento radicular y el hueso alveolar^{4,5}, su ancho varía entre 0.15 a 0.38mm con su porción más delgada alrededor del tercio medio de la raíz, el ligamento periodontal consta de células y una matriz extracelular. Las células incluyen osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos, restos epiteliales de Malassez, células mesenquimatosas indiferenciadas, cementoblastos y macrófagos.

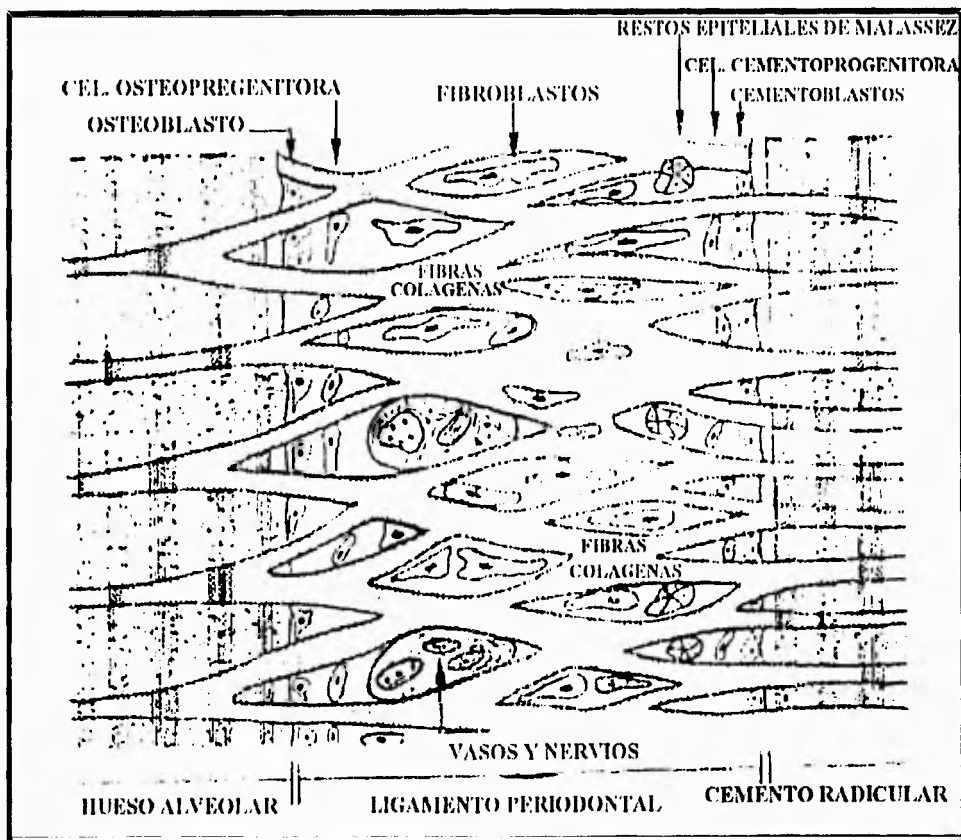


Figura 3. Células del ligamento periodontal. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1998: 221)

El espacio extracelular ocupa una gran parte del volumen del ligamento periodontal; este está constituido por una red de macromoléculas: Glicoproteínas y Proteoglicanos que constituyen la matriz extracelular.

Las dos principales clases de macromoléculas extracelulares que forman la matriz son:

1.-Los glicosaminoglicanos (polisacáridos), que usualmente son encontrados unidos covalentemente a una proteína en forma de proteoglicanos; estos llenan la mayor parte del espacio extracelular proveyendo un soporte mecánico a los tejidos así como una difusión rápida de moléculas solubles en agua y la migración de células.

2.-Proteínas fibrosas principalmente estructurales (colágena) y Proteínas adhesivas (fibronectina y laminina).

Los Glicosaminoglicanos y los proteoglicanos forman un gel hidratado en el que las proteínas fibrosas son embebidas, su componente acuoso permite la difusión de nutrientes, metabolitos y hormonas entre la sangre y el tejido, se cree que este componente tiene un efecto sobre la capacidad del diente para resistir cargas stressantes^{6,7,8}.

Los glicosaminoglicanos son:

1.-Acido Hialurónico

2.-Condroitín Sulfato y Dermatán Sulfato

3.-Heparán Sulfato y Heparina

4.-Keratán Sulfato

*La **fibronectina** es una glicoproteína que une a células y otras macromoléculas de la matriz por lo que ayuda a que las células se unan a la matriz extracelular, interviene en el proceso de migración celular mediante la adhesividad que brinda, enlaza numerosos tipos de colágena, fibroblastos y estimula el crecimiento de estos, así como suprime el de las epiteliales y está involucrada en la cicatrización de heridas.*

*La **laminina** también es una glicoproteína, ésta puede unir a la colágena tipo IV, Heparán Sulfato y a una u otros receptores de proteínas en la superficie de las células, pero su función principal es la de ser componente formador de la laminina basal (componente de la lámina basal), la cual está formada principalmente por colágena tipo IV, proteoglicanos (principalmente Heparán Sulfato) y **entactina** (que es una glicoproteína). Esta laminina basal desempeña un papel importante en la regeneración de tejidos después de un daño; al existir un daño la lámina basal sobrevive y provee un andamio a través del cual las células regenerativas pueden migrar para restablecer la arquitectura del tejido original. Las fibras que componen a la matriz extracelular son: oxitalánicas, elásticas y colágenas.*

*Las **fibras oxitalánicas** están distribuidas en dirección oblicua entre las paredes de los vasos sanguíneos del ligamento, junto al cemento o recorriendo en ángulo recto a los grupos oblicuos de fibras colágenas; esto es generalmente perpendicular con respecto al plano oclusal; su estructura y función no se han determinado pero se les considera una variante de las fibras elásticas debido a la forma en como se observan con microscopía electrónica, se ha sugerido que dan anclaje a los vasos sanguíneos durante la distorsión del ligamento en funcionamiento^{7,8}.*

Las **fibras elásticas** se encuentran asociadas a los vasos sanguíneos ⁴ y las **fibras colágenas** que componen principalmente al ligamento periodontal, estas están dispuestas en haces que conectan al cemento con la superficie alveolar, la colágena representa alrededor del 50% del peso seco de todo el ligamento periodontal, alrededor del 90% de la colágena del ligamento periodontal es insoluble.

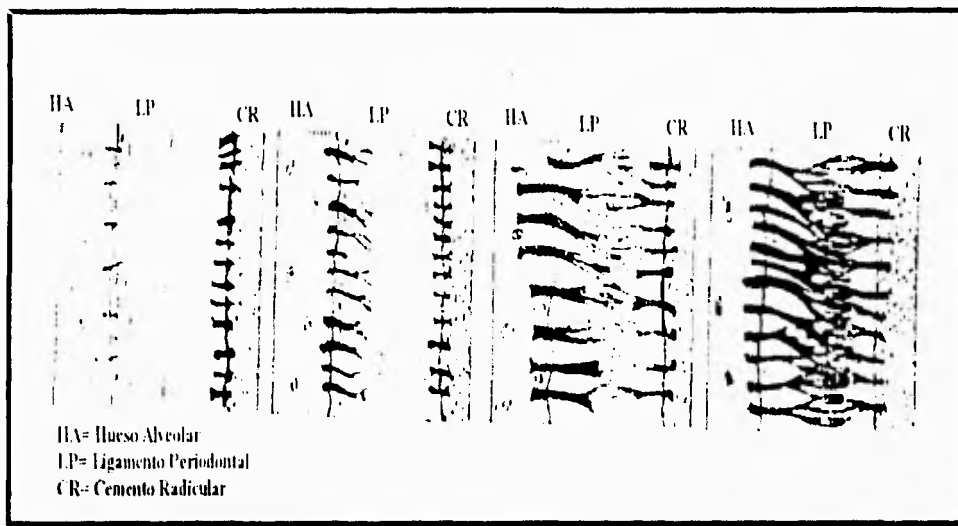


Figura 6. Formación del ligamento periodontal. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1991: 212).

Sus fibras debido a su orientación funcional se clasifican en:

- 1.-**Grupo de la cresta alveolar;** que se extiende desde el área cervical de la raíz y sirven para resistir el desplazamiento originado por fuerzas laterales tensionales.
- 2.-**Grupo horizontal;** que son fibras que corren de manera perpendicular desde el diente hasta el hueso alveolar y sirven para resistir las presiones horizontales aplicadas sobre la corona dentaria.

3.-**Grupo oblicuo;** que son fibras orientadas de modo oblicuo con inserciones en el cemento y se extienden más oclusalmente en el alveolo y sirven para transformar la presión oclusal ejercida sobre el diente en otra tensional sobre el hueso alveolar ya que el tejido óseo es capaz de resistir mejor un estiramiento que una presión.

4.-**Grupo apical;** que son fibras que se diseminan desde el ápice del diente hasta el hueso, estas se dividen en dos grupos: las horizontales que refuerzan las funciones de las fibras horizontales y las verticales que resisten cualquier fuerza que tienda a extraer al diente de su alveolo.

5.-**Grupo interradicular;** que solo se haya entre las raíces de los dientes multirradiculares y que corre desde el cemento hasta el hueso que forma la cresta del septum interradicular^{2,5,7,9,10}.

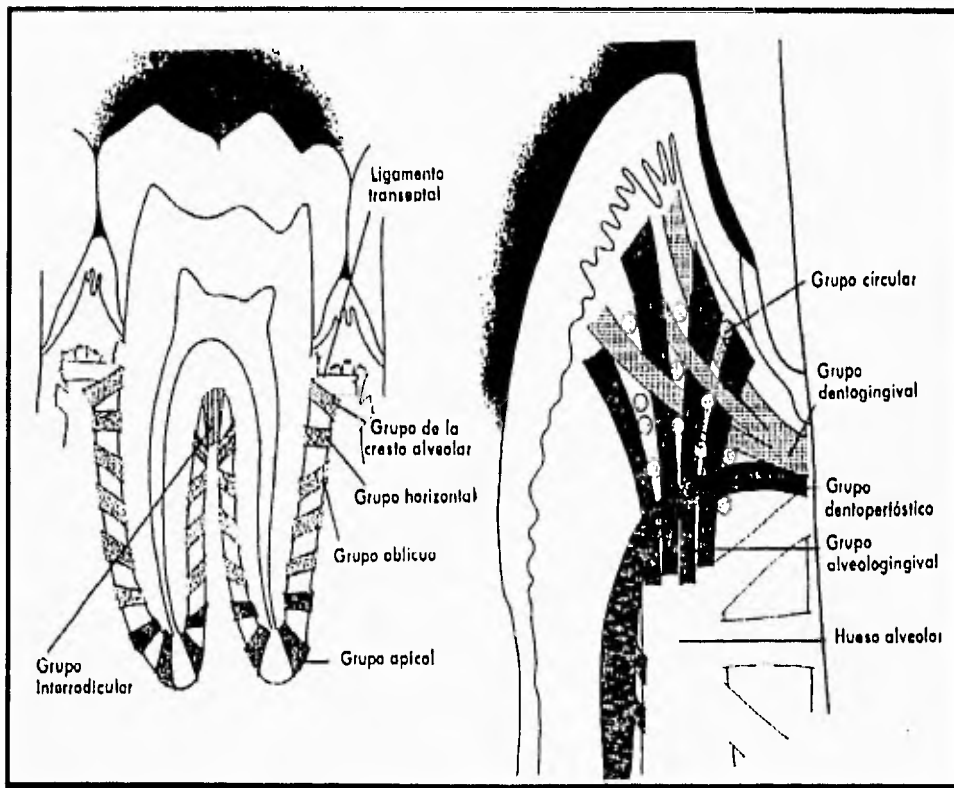


Figura 7. Fibras del ligamento periodontal. (figura tomada del libro de Ten Cate, A.R. Histología Oral. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 7 ed, 1986: 302).

Estas fibras son las llamadas principales pero también existen las fibras secundarias que son haces formados por fibrillas colágenas más o menos orientadas al azar y localizadas entre los haces de fibras principales; cada extremo de las fibras principales se haya incluido en cemento o en hueso llamandose a la porción inmersa en cemento o hueso **fibras de Sharpey** ². Estas han sido objeto de múltiples investigaciones pero el mecanismo mediante el cual son remodeladas no es totalmente conocido. La estructura del ligamento periodontal cambia de modo constante como consecuencia de las demandas funcionales ². Sicher postuló la existencia de una zona intermedia localizada aproximadamente a la mitad de la distancia entre el hueso y el cemento en la cual las fibras se entrecruzan, mediante experimentos con roedores concepto que después aplicó a los humanos y lo denominó **plexo intermedio**; aunque otros investigadores han refutado su existencia ¹¹.

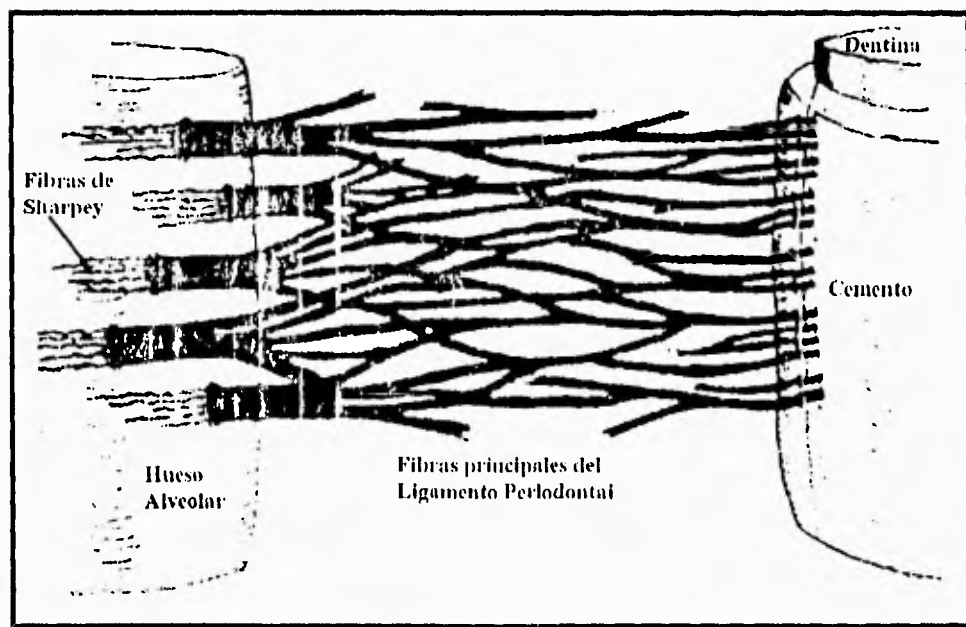


Figura 8. Representación esquemática del Plexo Intermedio. (figura tomada del libro de Graber, M.E. Ortodoncia, Teoría y Práctica Ed. Interamericana, México, 3ª ed, 1988: 470)

Cerca de la parte media del ligamento, cruzan canales de tejido conectivo laxo que contiene vasos sanguíneos y linfáticos así como haces nerviosos. La mayor parte de los vasos sanguíneos del ligamento surgen a partir de la médula ósea del hueso de soporte a través de perforaciones laterales del hueso alveolar y hacia alguna prolongación de los vasos periapicales; los linfáticos forman un patrón complejo, pueden pasar sobre la cresta alveolar hacia la submucosa de la encía o el paladar, perforar al hueso alveolar, pasar al tejido óseo esponjoso o pasar en dirección apical directamente al ligamento.

Los nervios son mielínicos y amielínicos de pequeño y gran diámetro, siendo mielínicos las de gran tamaño y no mielínicas u otras mielínicas las de pequeño tamaño; se cree que las fibras pequeñas finalizan como terminaciones nerviosas libres asociadas a la percepción del dolor, mientras las fibras de gran diámetro finalizan en terminaciones complejas las cuales pueden estar constituidas por una sola fibra nerviosa mielínica, acompañadas de varios nervios amielínicos rodeados por una cápsula regular o constituida por dos o más terminaciones nerviosas encapsuladas; estas permiten la localización de estímulos como los de la masticación, al mismo tiempo que controlan esta función. Además de la parte fibrosa del ligamento y de los canales neurovasculares se encuentran los elementos celulares^{2,7,11}.

La superficie ósea del ligamento está tapizada principalmente por los osteoblastos los cuales pueden ser funcionales o estar en reposo dependiendo de la actividad del ligamento, también se pueden encontrar osteoclastos si existen zonas de reabsorción (ambos tipos celulares se explican más adelante)⁷.

Los cementoblastos se alinean sobre la superficie del cemento ⁷, estas células tienen prolongaciones citoplasmáticas que se extienden entre las fibrillas colágenas hacia el cementoide o precemento ¹¹. Los cementoclastos u odontoclastos tienen la capacidad de destruir dentina, cemento y esmalte, no se encuentran normalmente en el ligamento si no solo en ciertas condiciones patológicas como el movimiento dental ortodóntico excesivo. Las células epiteliales que se encuentran en el ligamento son remanentes de la vaina epitelial de Hertwig, estas se agrupan en hileras cercanas a la superficie del cemento; sus núcleos se colorean intensamente y no poseen una función conocida. Las células mesenquimatosas indiferenciadas se localizan perivascularmente, son de tamaño pequeño y tienen escaso citoplasma con la capacidad de diferenciarse en cualquier célula del tejido conectivo ^{7,9}.

*La célula más importante en nuestra opinión es el **fibroblasto**, es una célula del tejido conectivo con un papel esencial en el desarrollo, estructura y sostén de los dientes, estas se alinean a lo largo de la dirección general de los haces de fibras y poseen extensas prolongaciones que las envuelven; sus funciones principales son la formación de fibras colágenas, elásticas y oxitalán así como de producir sustancia fundamental y proveer la capacidad de contracción necesaria para el movimiento de los dientes. El fibroblasto presenta forma de huso, cuando tiene gran actividad como el del ligamento periodontal, posee un núcleo débilmente teñido con uno o dos nucléolos prominentes que indican una activa síntesis protéica con mucho citoplasma marcadamente basófilo.*

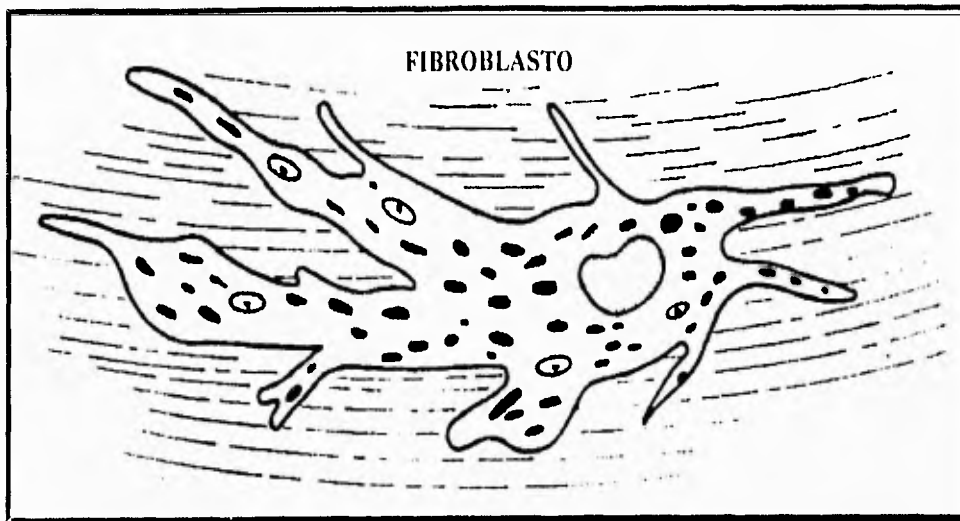
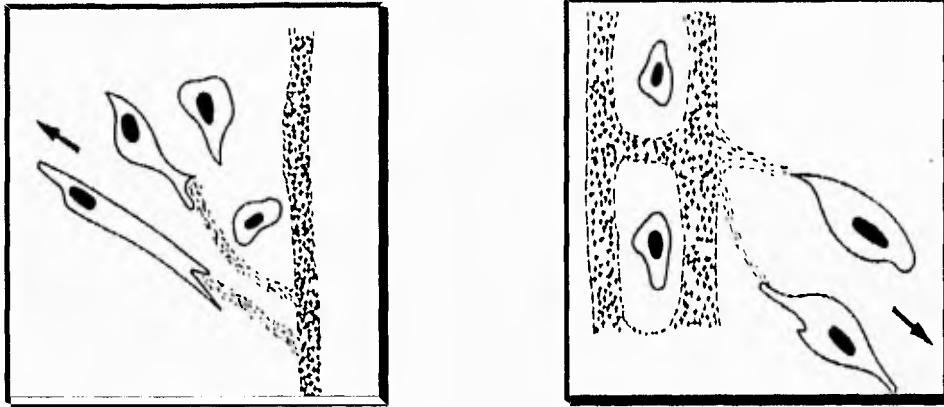


Figura 9. Fibroblasto del Ligamento Periodontal. (figura tomada del libro de Gage, P.J. Collagen and Dental Matrices Ed. Wright, London, 1980. 95)

Observándolo con microscopía electrónica posee un complemento de organelos citoplasmáticos en cantidades exageradas, abundante complejo de Golgi, retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias y vesículas secretorias^{67,9}. Pueden poseer diferentes propiedades químicas y fisiológicas del mismo modo que los seres humanos en una misma población (heterogeneidad)⁷; frecuentemente los fibroblastos aparecen en una matriz fibrosa formada por colágena tipo I y III, condroitín sulfato y fibronectina⁸.

La colágena es la substancia más importante que producen los fibroblastos, ésta es secretada de la parte posterior del fibroblasto, el hecho de que estos en el ligamento periodontal migran continuamente nos hace concluir que mientras migran secretan colágena.



Figuras 10 y 11. Secreción de Colágena en la migración de Fibroblastos. (figura tomada del libro de Gage, P.J. Collagen and Dental Matrices, Ed. Wright, London, 1989: 98 y 99).

Esta sustancia constituye aproximadamente el 25% del total protéico de los vertebrados ^{12,13}, es el componente que soporta la tensión de los tejidos conectivos tales como hueso, dientes, cartílagos, tendones, ligamentos, matrices fibrosas de la piel y vasos sanguíneos; se haya virtualmente en todos los tejidos ¹⁴. La colágena no es una molécula única, sino un nombre genérico para una familia de proteínas ¹⁴. Con microscopía óptica pueden ser vistas como fibras de grosor y orientación variables que ocupan el compartimiento extracelular que existe entre células del tejido conectivo. La molécula de colágeno también llamada tropocolágeno está compuesta por tres hélices polipeptídicas levógiras enrolladas entre sí formando una superficie dextrógira; como las hélices polipeptídicas y la superfélice de tropocolágeno están enrolladas en sentidos opuestos, la superfélice se encarga de evitar el desenrollamiento de las tres cadenas polipeptídicas; algunos residuos de hidroxifisina poseen hidratos de carbono unidos covalentemente, estos son principalmente glucosa, galactosa y sus disacáridos por lo que la colágena es una glicoproteína; las moléculas de tropocolágeno tienen una longitud de 300nm y un diámetro de solo 1.5nm,

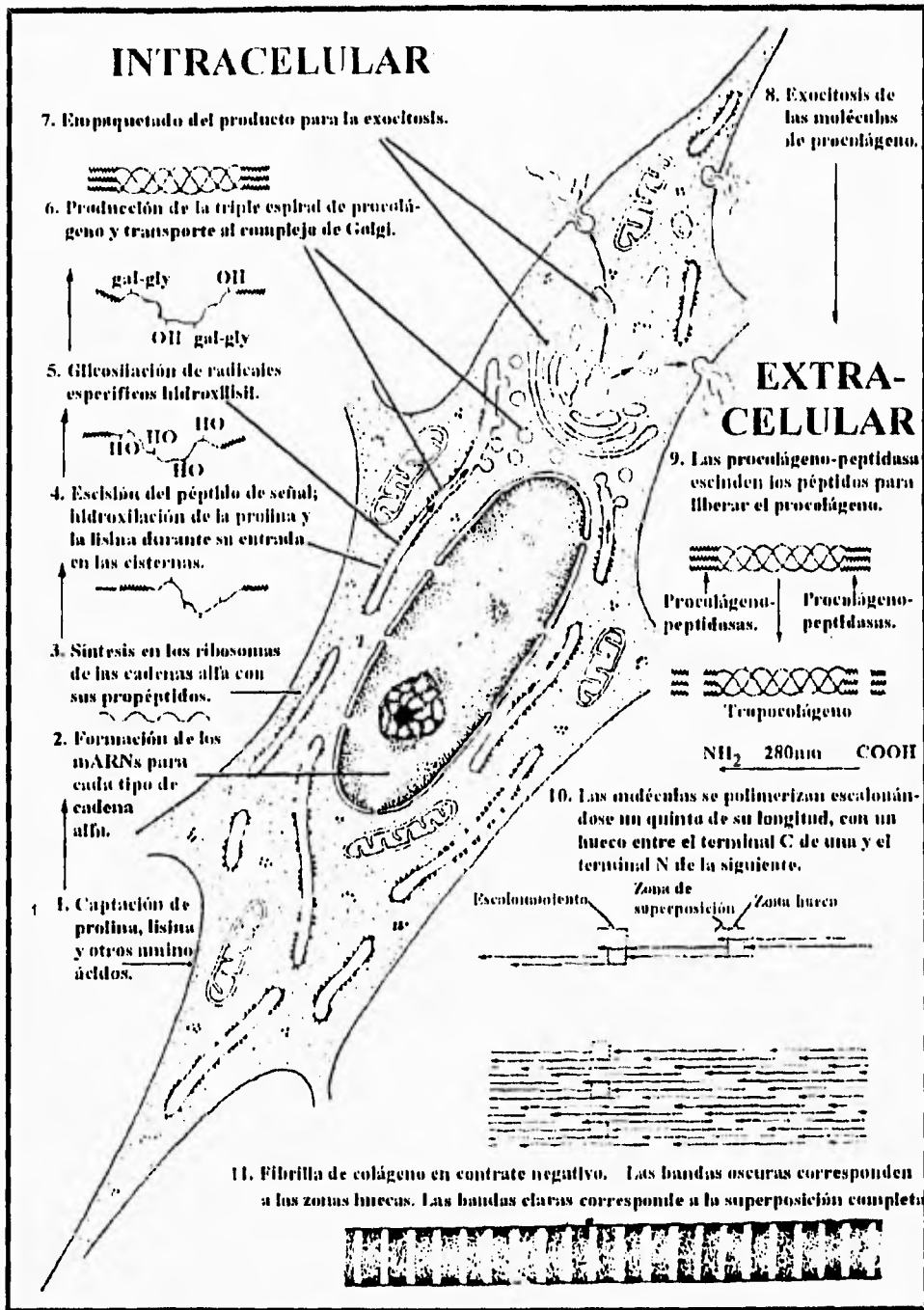


Figura 19. Representación esquemática de los fenómenos biosintéticos y de la participación de los organelos en la formación de colágeno. A la izquierda se definen los fenómenos intracelulares y a la derecha los pasos que conducen al montaje extracelular de las fibrillas de colágeno estriadas transversalmente. (figura tomada del libro de Fawcett, D.W. Tratado de Histología. Ed. Interamericana, España, 1987: 140).

Se han descubierto 20 diferentes tipos de colágena, distribuidos en los diferentes tejidos de nuestro organismo; esto se debe a que se adapta a funciones específicas variando de acuerdo a su estructura química así como en el número, posición y estabilidad de los entrecruzamientos en que las microfibrillas se agregan para formar fibras las cuales se agregan también para formar haces de fibras^{2,6,7,12,13,14}.

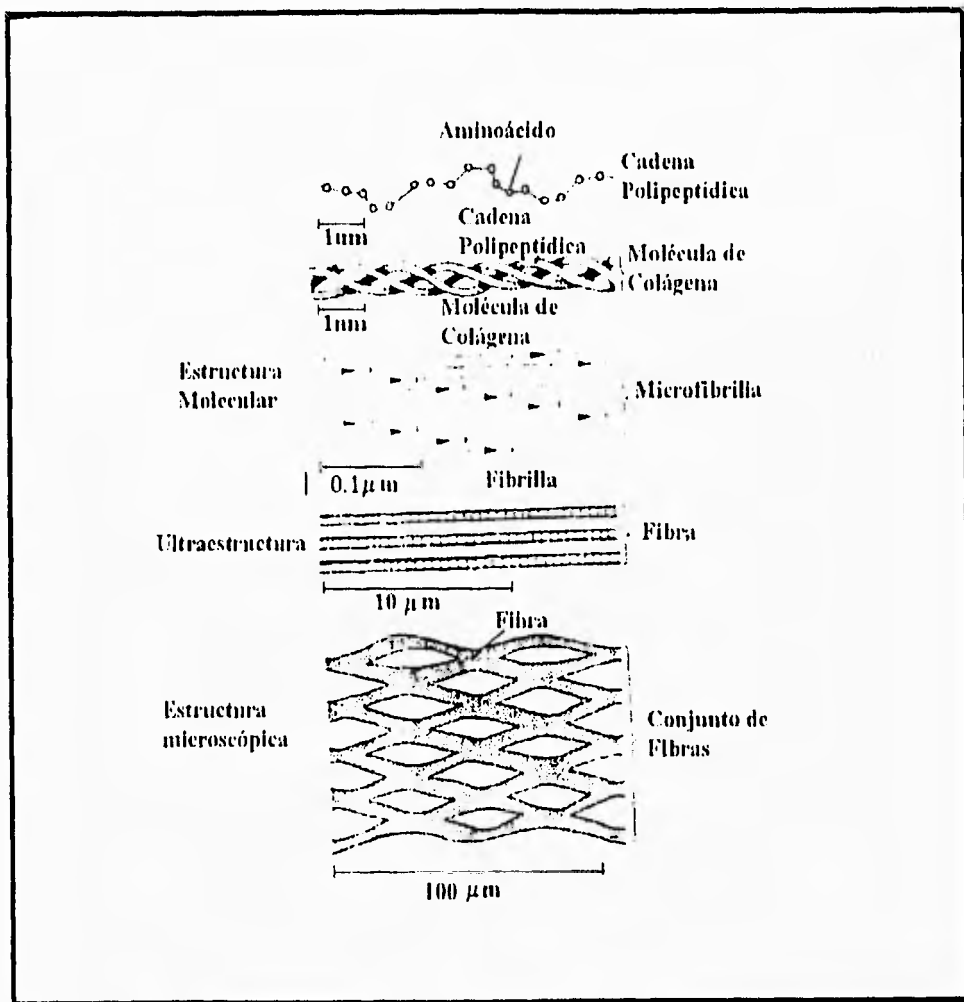


Figura 13. Estructura y Organización de la Colágena (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1991: 208).

Todas las moléculas que están clasificadas como colágena poseen una región similar helicoidal triple, estas difieren en la composición de la cadena alfa, en el largo y número de regiones helicoidales.

Principalmente se dividen en tres grupos con diferentes tipos de colágena cada uno:

*Dentro del primer grupo llamado de **colágenas intersticiales** se encuentran los tipos I, II, III, V.*

*Dentro del segundo grupo llamado **colágenas de membranas basales** se encuentran los tipos IV, VI, VII, VIII.*

*Dentro del tercer grupo llamados de **colágenas con hélice interrumpida** se encuentran los tipos IX y X.*

El recambio de las fibras colágenas en un tejido como el ligamento periodontal, está implícito ya que su velocidad de síntesis debe igualar la velocidad de degradación para permanecer estable en función, durante el movimiento de dientes ya sea fisiológico u ortodóntico debe de haber una remodelación; la cual es llevada por el fibroblasto. La forma en que se degrada no es tan conocida como su síntesis, el fibroblasto puede sintetizarlo y degradarlo de manera controlada, ordenada y simultánea.

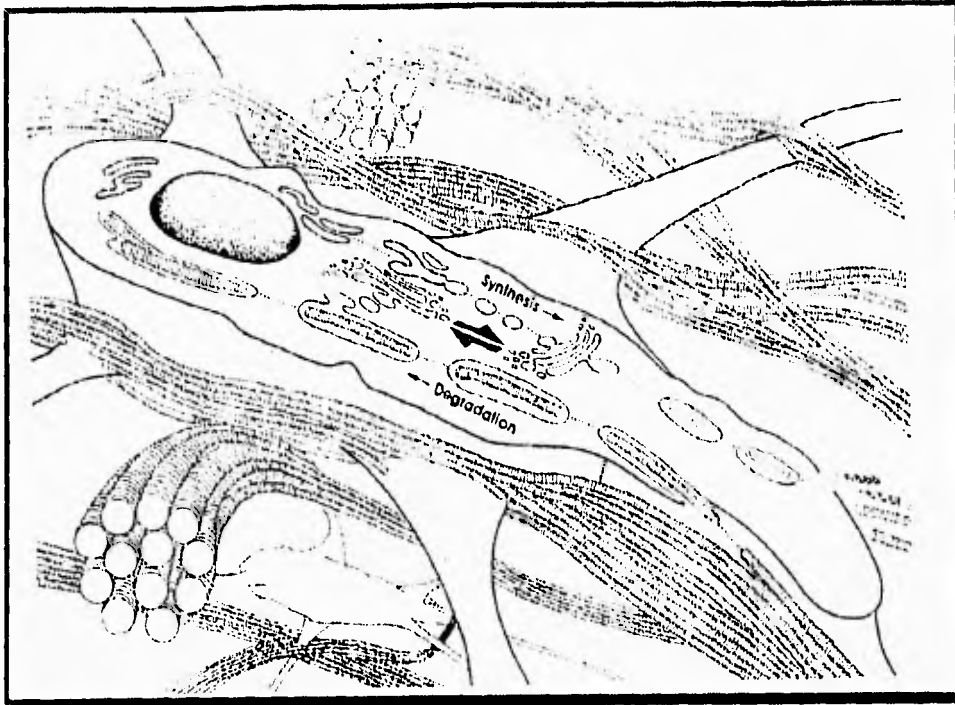


Figura 14. Síntesis y Degradación de Colágeno (figura tomada del libro de Ten Cate, A.R. Histología Oral. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 2ed, 1986: 135).

La degradación de colágeno es un proceso complejo esencial para el desarrollo de tejidos durante el crecimiento así como en el mantenimiento del tejido en el adulto, a su vez también ocurre durante la reparación de heridas y en la respuesta inflamatoria de los tejidos.

Para su degradación existen dos dificultades:

La primera radica en la inaccesibilidad ya que el grueso de colágeno se encuentra dentro de las fibras y aun las moléculas exteriores de estas se encuentran unidas unas con otras por medio de enlaces cruzados y también unidas con las fibras de adentro.

La segunda radica en que la estructura helicoidal triple de la molécula colágena no puede ser dividida por proteasas, tripsina o pepsina excepto bajo condiciones extremas no fisiológicas.

Para lograr su ruptura se requiere de una enzima específica llamada colagenasa, ésta puede provenir de células de origen mesenquimatoso, endotelial y epitelial; ciertos factores producidos por macrófagos, prostaglandinas, linfocinas y la presencia de colágena soluble son agentes que pueden estimular la actividad colagenolítica. En contraste, los glucocorticoides y retinoides (vitamina A) inhiben la producción de colagenasa así como su actividad, dentro del plasma existen inhibidores naturales de la colagenasa como el alfa-2-macroglobulina (inhibidor general de la actividad de las proteasas) y la beta-anticolagenasa. A su vez existen otras enzimas capaces de atacar a la colágena como la elastasa producida por los leucocitos polimorfonucleares. La colagenasa corta a través de las tres cadenas alfa dentro de la región de la triple hélice aproximadamente a un tercio de distancia de la terminal carboxilo; los dos fragmentos son inestables a la temperatura corporal y espontáneamente se desarrollan las cadenas alfa las cuales pueden ser degradadas fácilmente por proteasas, a su vez el fibroblasto puede fagocitar y formar un fagosoma al cual le aplica su batería enzimática dando como resultado un fagolisosoma donde se realiza la degradación final. Los principales tipos de colágenas que se encuentran dentro del ligamento periodontal son: I, III, IV, V^{7,13}.

Hay otro grupo de fibras colágenas en el periodonto que no pertenecen estrictamente al ligamento periodontal; se les encuentra en la lámina propia de la encía y forman colectivamente el ligamento gingival, constituido por el siguiente grupo de fibras:

- 1.-**Grupo dentogingival;** que se extiende desde el cemento cervical hasta la lámina propia de la encía libre y adherida.
- 2.-**Grupo alveolingival;** que se extiende desde el hueso de la cresta alveolar hasta dentro de la lámina propia de la encía libre e insertada.
- 3.-**Grupo circular;** que forma una banda alrededor del cuello del diente entrecruzado con otros grupos de fibras de la encía libre.
- 4.-**Grupo dentoperióstico;** que corre apicalmente desde el cemento ubicado sobre el periostio de las tablas corticales externas del proceso alveolar insertándose en el músculo del vestíbulo o piso de boca.
- 5.-**Grupo transeptal;** que corre interdentalmente desde el cemento de un diente sobre la cresta alveolar hasta el cemento de otro diente, algunos las consideran dentro del grupo dentoperióstico?

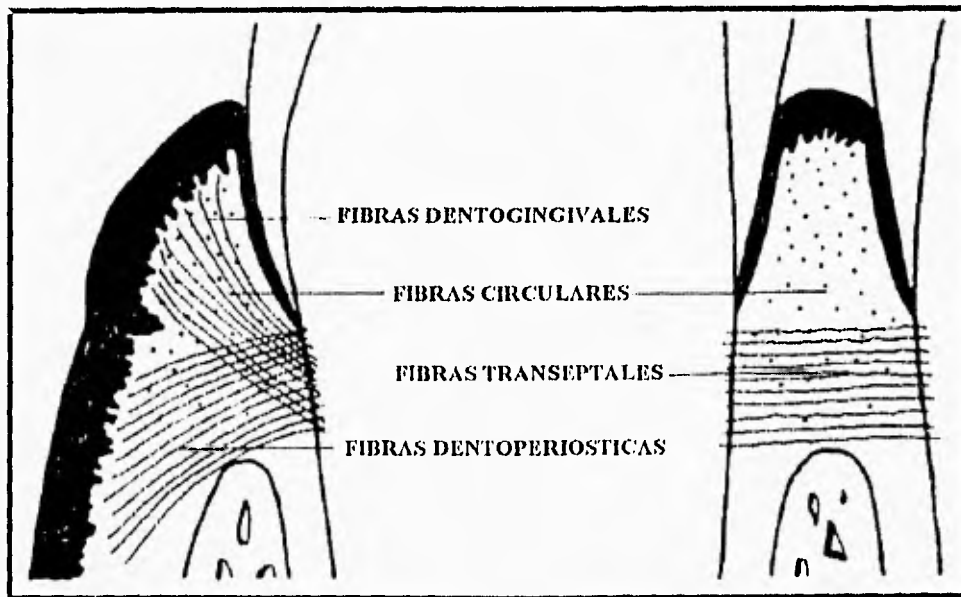


Figura 15. Fibras de la Encía y del Ligamento Periodontal. (figura tomada del libro de Ten Cate, A.R. Histología Oral. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 2ed, 1986: 307).

La irrigación del ligamento periodontal proviene de las arterias dentarias de las cuales emanan principalmente tres fuentes:

- 1.-Las que penetran al ligamento desde el hueso alveolar.*
- 2.-Las de ramos que nutren a los dientes.*
- 3.-Las de vasos del margen libre de la encía.*

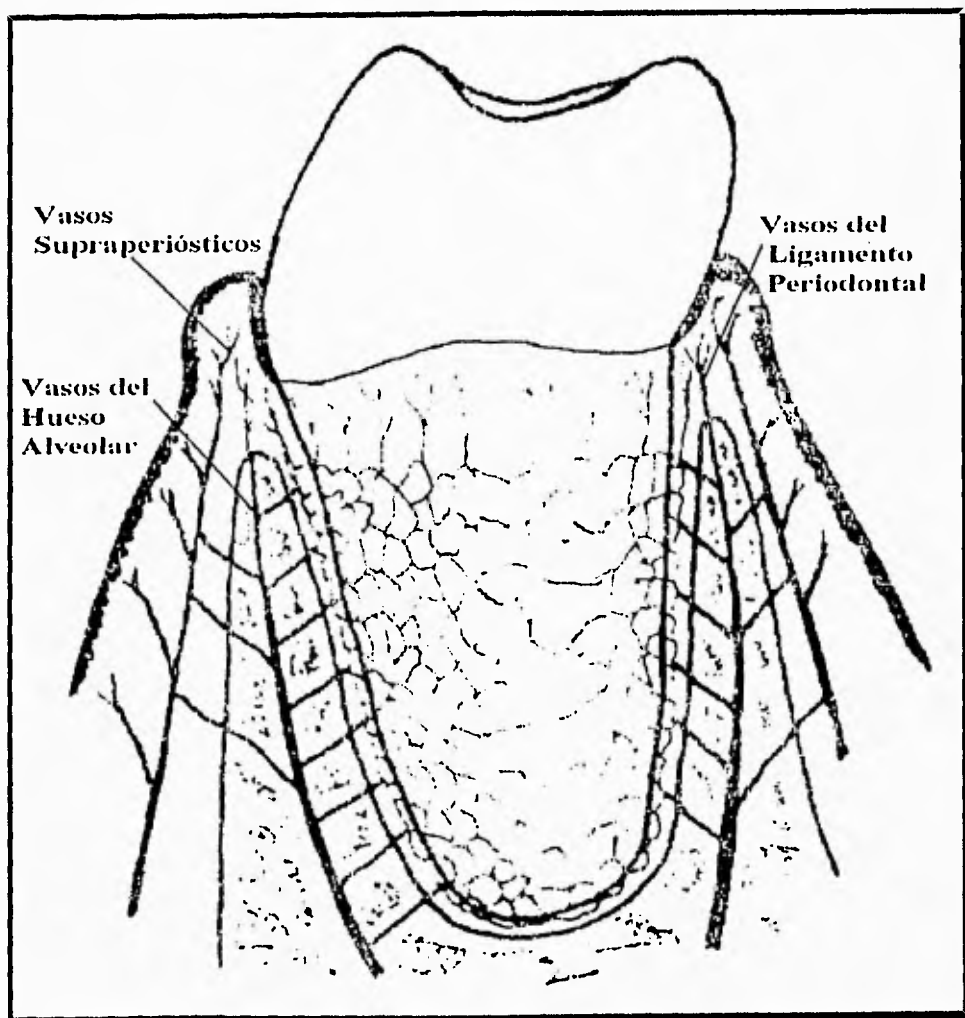


Figura 16. Irrigación del periodonto. (figura tomada del libro de Lindhe; J. Periodontología Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 1986: 55).

Los vasos sanguíneos forman una red en forma de canasta a través del ligamento, la mayor parte de estos corren entre los haces de fibras en dirección paralela al eje mayor de la raíz poseyendo anastomosis horizontales^{7,11}.

Su inervación está dada por los nervios del maxilar superior o dentario inferior cuyas ramas lo inervan por dos vías; la primera por pequeños haces de fibras que corren de la región apical de la raíz al margen gingival y la segunda por una serie de nervios que penetran al ligamento horizontalmente a través de las foraminas alveolares que se ramifican dirigiéndose una parte hacia apical y otra hacia gingival, la función de los nervios de este ligamento es transmitir los impulsos de las fuerzas que resultan de la oclusión y la masticación (dolor y sensaciones propioceptivas: tacto y presión) a centros neurológicos altos y de donde se transmiten las respuestas adecuadas a los grupos de músculos efectores para producir así las reacciones defensivas^{2,7}.

3- CEMENTO

Es la estructura que cubre la dentina de la raíz del diente, es un tejido duro compuesto en un 45% de material inorgánico que consiste fundamentalmente de sales de Calcio bajo la forma de cristales de apatita, el componente orgánico es principalmente colágena y mucopolisacáridos ⁴.

Se divide morfológicamente en dos tipos; acelular y celular.

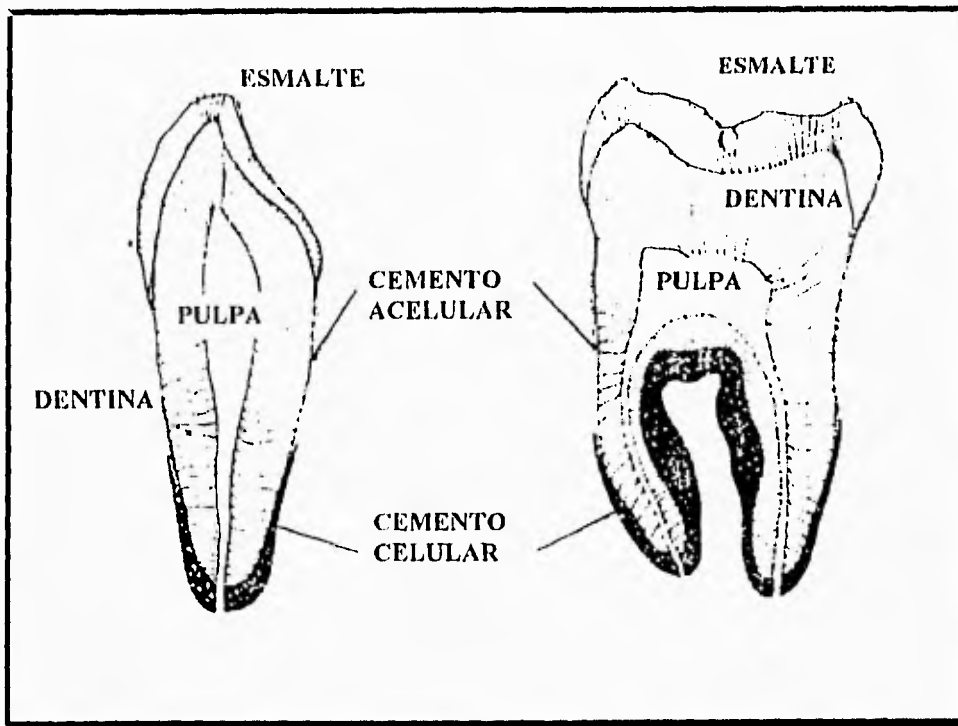


Figura 17. Distribución y Localización del cemento acelular de fibras extrínsecas y celular de fibras mixtas sobre la raíz dentaria en dientes uni y multirradiculares. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1998: 155).

El cemento acelular es transparente y amorfo compuesto por cementoblastos que depositan su substancia sin llegar a quedar atrapados en el cemento, este cemento cubre la parte cervical del diente aunque en ocasiones se extiende a casi toda la raíz excepto en la porción apical donde el cemento es celular, las fibras colágenas conocidas como fibras de Sharpey se incorporan al cemento durante la formación rutinaria ². El cemento celular se caracteriza principalmente por la presencia de células incluidas llamadas cementocitos que son células que quedaron atrapadas en su propia matriz cementoide; el espacio donde se alojan se le denomina laguna.

Los cementocitos poseen prolongaciones mediante las cuales se anastomosan entre sí por medio de los cuales se nutren y eliminan sustancias de desecho ¹.

El cemento es elaborado por los cementoblastos en dos fases consecutivas: en la primera fase es depositado el tejido cementoide y en la segunda fase se calcifica, ésta calcificación se da por el cambio de la estructura molecular de la substancia fundamental amorfa, en el sentido que ocurre la despolimerización de los mucopolisacáridos y la combinación con fosfatos cálcicos.

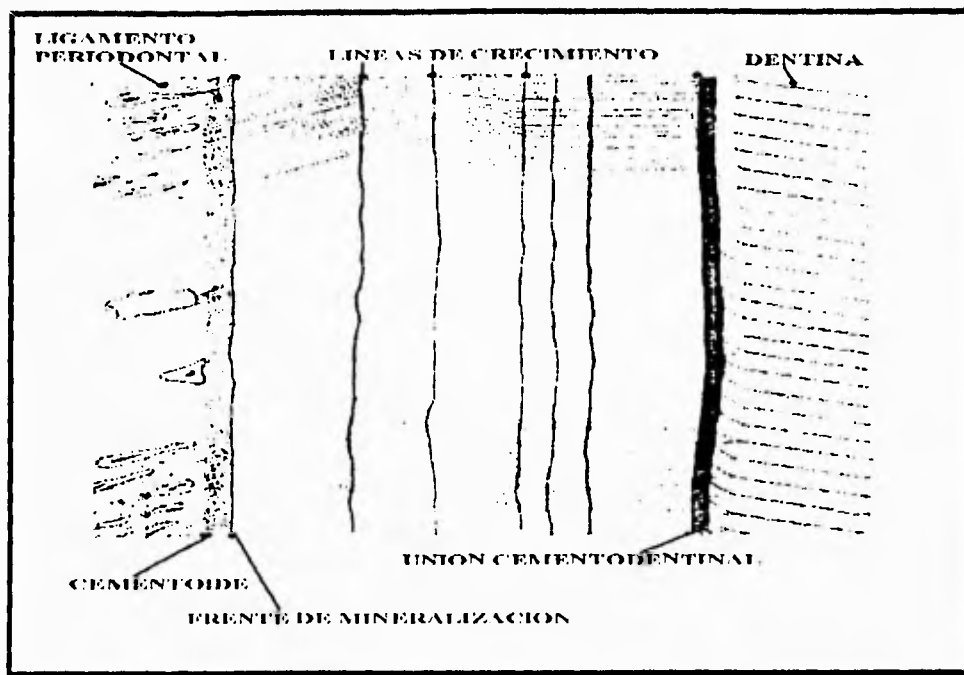


Figura 18. Estructura del cemento alveolar de fibras extrínsecas, encontradas en el tercio cervical de todos los dientes o en el tercio medio únicamente de dientes uniradiculares. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology, Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1991: 136).

Las funciones del cemento son:

- 1.-Mantener el diente implantado en su alveolo al favorecer la inserción de las fibras periodontales.*
- 2.-Permitir la reacondición continua de las fibras principales del ligamento periodontal.*
- 3.-Compensar la pérdida del esmalte ocasionado por el desgaste oclusal e incisal, por aposición continua del cemento de la porción apical que da lugar a un movimiento oclusal continuo, ésta erupción vertical compensa la pérdida ocasionada por la atrición.*
- 4.-Repara la raíz dentaria una vez que ha sido lesionada^{4,5,9}.*

4. HUESO

El hueso es un tejido mesodérmico muy especializado compuesto por una matriz orgánica y otra inorgánica, la primera está constituida por una red de osteocitos y substancia extracelular amorfa tanto que la inorgánica está compuesta por Calcio, Fosfato y Carbonato en forma de cristales de apatita²; este se deposita primero como una matriz osteoide (substancia fundamental) que después se mineraliza.

La matriz osteoide está compuesta en un 95% de colágena, 2% de agua, 2% de células óseas, 1% de glicosaminoglucanos (condroitin sulfato A y ácido hialurónico); el hueso ya mineralizado está constituido por un 76% de material inorgánico del cual el Calcio ocupa un 25.6%, el Fosfato 12.3%, el Carbonato .39% y el Magnesio .39% y un 24% de material orgánico del cual el 89% es colágena³.

Se le llama proceso alveolar al hueso que rodea y soporta raíces de los dientes y termina más o menos 2mm por debajo de la unión cemento-esmalte, su forma está dada por los dientes y es continuo con los maxilares; funcionalmente se divide en hueso de soporte y hueso alveolar.

El hueso de soporte está formado en su porción externa e interna por hueso compacto el cual recibe el nombre de tabla cortical vestibular y tabla cortical lingual o palatina respectivamente; la unión de estas dos forma la cresta interdentaria la cual si están presentes los dientes se encuentra por debajo del área de contacto y entre estas dos tablas de hueso compacto se encuentra el hueso esponjoso; el cual contiene a los espacios medulares que a su vez contienen médula roja en personas jóvenes y médula amarilla en personas de edad avanzada; el hueso que se encuentra entre las raíces de un mismo diente se le llama cresta interradicular.

El hueso alveolar o placa cribiforme es el hueso que se encuentra dentro de los alveolos, se le llama así por que posee múltiples perforaciones por donde pasan vasos al ligamento y en donde entra la porción de las fibras de Sharpey por lo que se le denomina hueso fasciculado^{2,3}. El hueso está cubierto por una capa llamada periostio, este está compuesto por dos capas, una externa o fibrosa que se continua con el tejido conectivo y una interna o celular que se encuentra adyacente al hueso, las trabéculas óseas se encuentran cubiertas por una capa llamada endostio que solo posee capa celular.

Los componentes celulares del hueso son principalmente: el osteoblasto, el osteocito y el osteoclasto, esta población celular se origina de la siguiente manera: una célula mesenquimatosas indiferenciada se diferencia en una célula osteoprogenitora y ésta se diferencia ya sea en osteoblasto u osteoclasto dependiendo del estímulo, aunque algunos autores postulan que el osteoclasto se origina de la fusión de monocitos. El osteoblasto y el osteoclasto tienen la capacidad de revertirse a una célula osteoprogenitora después de ser retirado el estímulo^{15,16}.

El osteoblasto es una célula relativamente grande entre redonda y poligonal, su núcleo comúnmente tiene posición excéntrica en la parte más distante de la superficie ósea adyacente. Su citoplasma es intensamente basófilo, sus prolongaciones citoplasmáticas no son visibles en cortes teñidos con H-E pero si se sabe que están en contacto mutuo con las prolongaciones de los osteoblastos situados en las lagunas adyacentes⁹. El osteoblasto es una célula que posee todo los elementos de una célula secretora, ésta sintetiza activamente matriz osteoide, en un promedio de 1 a 2.5 micrómetros al día¹⁵.

Cuando un osteoblasto queda atrapado en su propia matriz osteoide se convierte en un osteocito el cual se hospeda en una laguna que es un poco más grande que él, cada uno está conectado con sus vecinos por medio de túneles dentro del hueso llamados canaliculos que miden de 0.7 a 1 micrometro de diámetro, estos forman una red de canales a través del hueso y contienen las prolongaciones citoplasmáticas que emite el osteocito para sobrevivir, esto es llevando un intercambio metabólico por medio de estas.

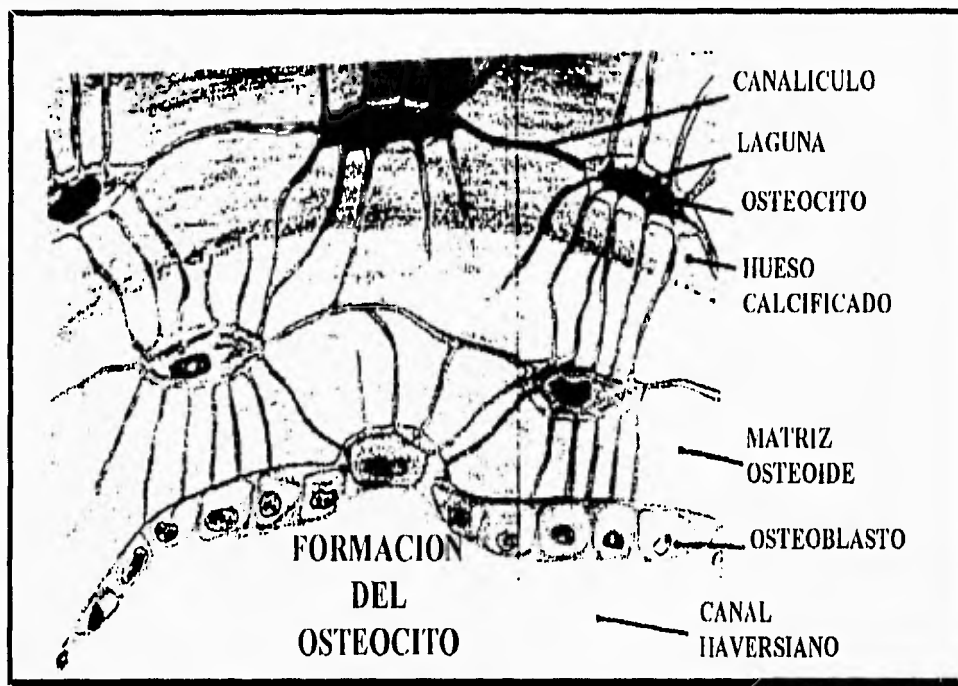


Figura 10. Esquema de un osteoblasto que queda atrapado en su propia matriz osteoide convirtiéndose en osteocito. (figura tomada del libro de Jowsey, J. Metabolic Diseases of Bone. Ed. Saunders Monographs Vol Y in Clinical Orthopaedics, USA, 1977: 65).

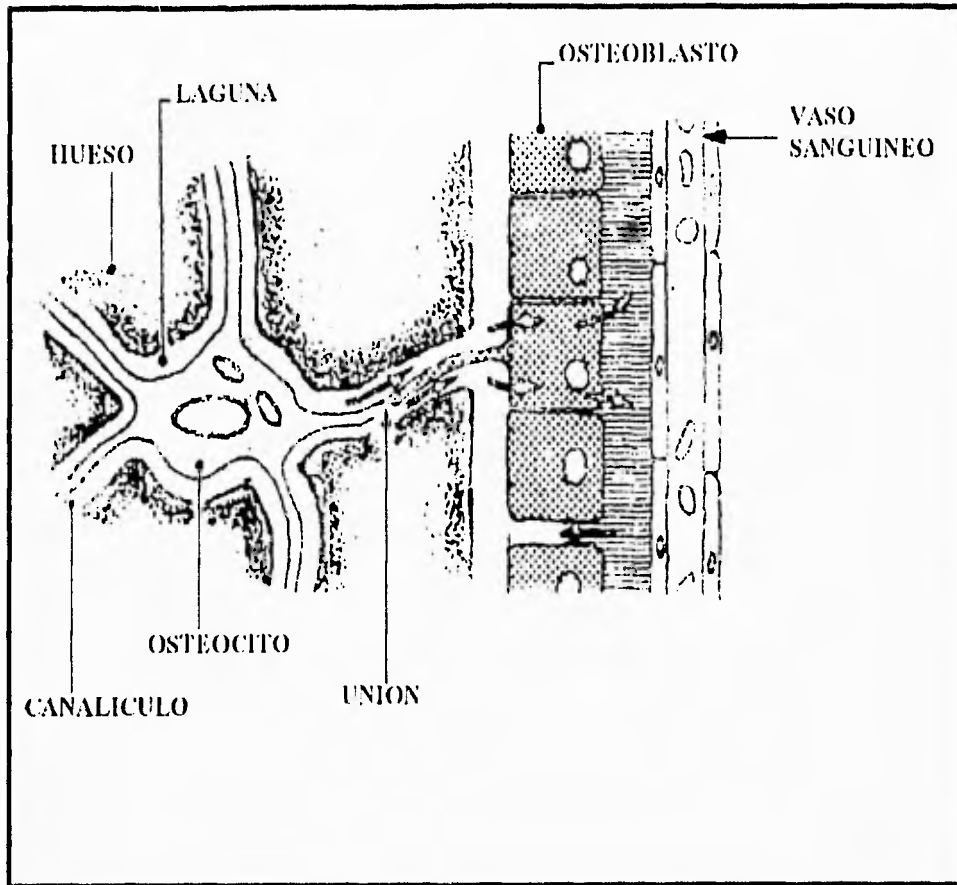


Figura 70. Osteocito dentro de una laguna comunicándose y/o uniéndose con otros osteocitos dentro del hueso. (figura tomada del libro de Gage, P.J. Collagen and Dental Matrices. Ed. Wright, London, 1989: 74).

La función principal del osteocito es la de mantenimiento del hueso así como la regulación de Calcio a corto plazo.

El hueso crece por aposición, una lámina tras otra alrededor de un vaso sanguíneo, sobre el endostio, periostio o trabéculas óseas, lo que se conoce como crecimiento aposicional; inicialmente la matriz osteoide se mantiene así por un periodo de 15 días, al 15avo día la matriz empieza a mineralizarse mediante la precipitación de sales de Calcio, depositándose primero como compuestos amorfos los cuales por un proceso de

sustitución o adición de átomos se reprecipitan dando como resultado cristales de Hidroxiapatita. No se sabe porque se depositan las sales de Calcio, pero se postula que las fibras colágenas poseen afinidad a estas originando su precipitación^{3,15,16}.

El espacio donde se encuentra el vaso sanguíneo se le conoce como Canal de Havers y el complejo constituido por este canal, el vaso sanguíneo y las lamelas de hueso alrededor de él, se le conoce como Sistema de Havers u Osteona.

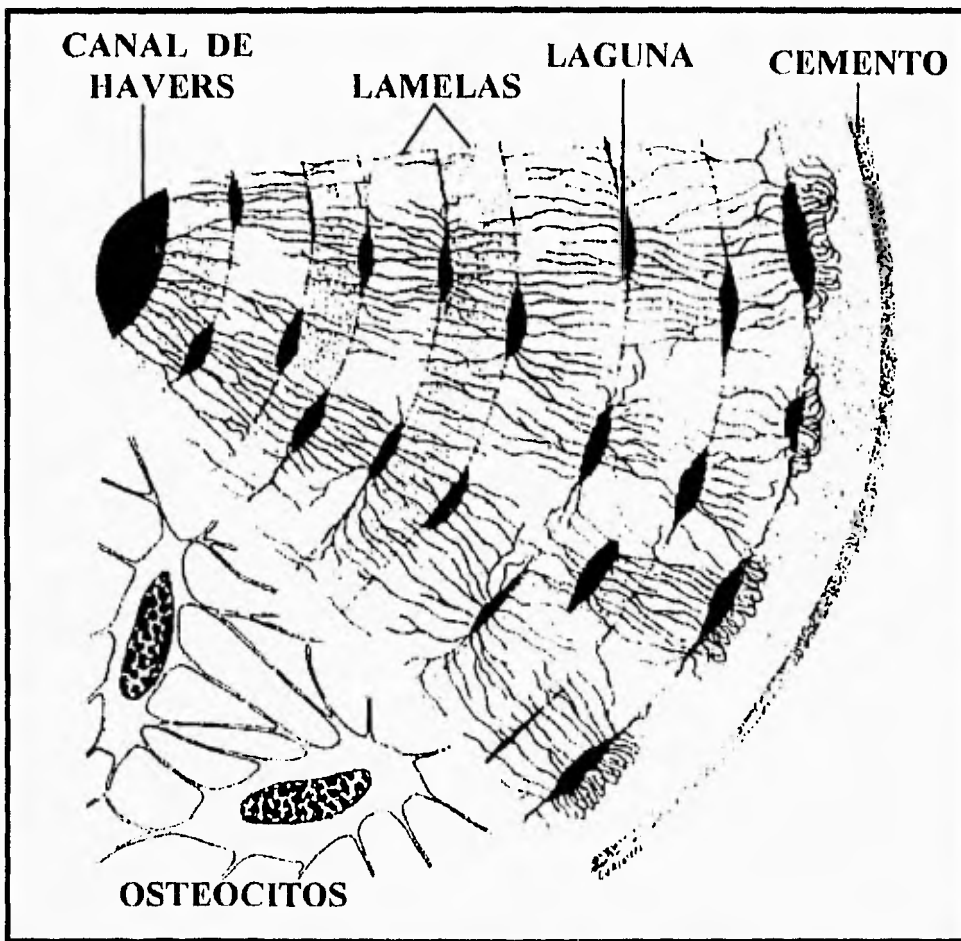


Figura 21. Sistema de Havers. (figura tomada del libro de Junqueira, L.C. Basic Histology. Ed. Appleton and Lange, 7ed, USA., 1992: 147).

*Los vasos sanguíneos de las osteonas están conectados entre sí por anastomosis que corren por ciertos conductos aproximadamente en ángulos rectos con los de Havers llamados **Conductos de Volkman**; por lo tanto el hueso está constituido por la unión de varias osteonas^{3,15}.*

*El osteoclasto se encuentra solo cuando hay zonas de resorción⁷; y su actividad es controlada por la Hormona Paratiroidea¹⁶. Son células multinucleadas incapaces de reproducirse que se desplazan por las superficies óseas reabsorbiendo el mineral del hueso, dejando una matriz osteoide para que posteriormente una célula monocítica destruya la matriz orgánica del hueso, los espacios que quedan son llamados **Lagunas de Howship**³; los osteoclastos son de gran tamaño y presentan núcleos múltiples redondos u ovales con uno o dos nucleólos; el tamaño y número de núcleos está relacionado con el grado de actividad¹⁵, el extremo de la célula adyacente al hueso generalmente contiene menos núcleos que el opuesto. Adyacente al hueso poseen una superficie que asemeja un borde de cepillo visto con microscopía óptica, esto corresponde a las fibrillas de colágeno expuestas como resultado de la erosión y digestión extracelular de los componentes de la matriz ósea; la parte del osteoclasto que se encarga de la resorción ósea es una estructura sumamente móvil a la que se le llama **borde arrugado** visto con microscopía electrónica; la periferia del borde arrugado está rodeada por la zona clara llamada así por que carece de organelos grandes, en el plano profundo de esta zona se encuentra una región llamada **vesicular** por contener vesículas de forma y dimensiones variables. En el extremo opuesto del hueso se encuentra la región basal que contiene núcleos múltiples, abundantes mitocondrias, lisosomas, vesículas secretorias y un aparato de Golgi con poco o nada de retículo endoplásmico rugoso ya que esta célula no manufactura proteínas^{9,15,16}.*

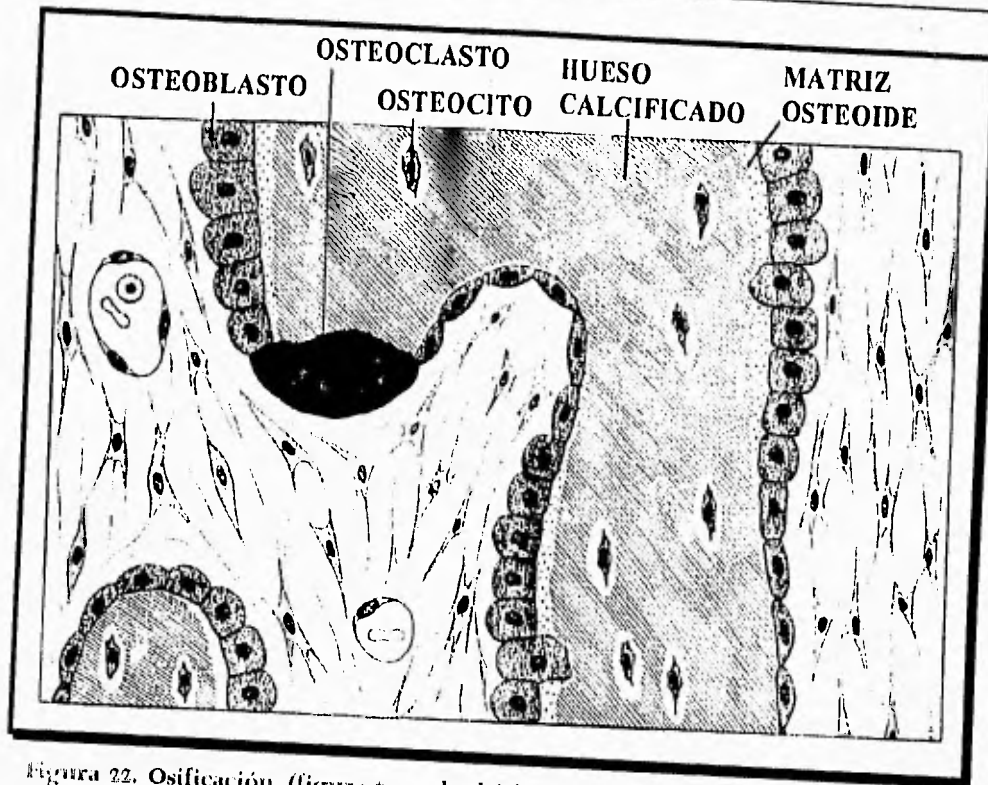


Figura 22. Osificación. (figura tomada del libro de Junqueira, L.C. Basic Histology. Ed. Appleton and Lange, 7ed, USA, 1992: 143).

La resorción la logra por medio de la movización mineral del hueso al producir sustancias desde los lisosomas como son: Enzimas proteolíticas, Acido cítrico y Acido láctico; por lo que la función principal del osteoclasto es la remodelación del hueso en conjunción con los osteoblastos y mantenimiento de los niveles de Calcio sérico bajo el control de la Hormona Paratiroidea ^{15,16}.

Una capacidad importante del hueso es su remodelación continua bajo las exigencias funcionales, como es el desplazamiento mesial o la erupción continua que compensa la reducción por atrición. La resorción ósea se observa en el lado de presión (es una zona con superficies ásperas y disperejas con numerosas cavidades y espículas) y aposición en el lado de tensión (es una zona donde se presentan capas de hueso denso que no

contiene espacios medulares ni osteonas; con el paso del tiempo este puede remodelarse y hacerse idéntico al original) en una raíz dentaria en movimiento ¹¹.

Su irrigación proviene de la arteria dentaria que es rama de la arteria maxilar superior o inferior, ésta emite la arteria intratabical y antes de que entre en el alveolo dentario sus ramas terminales penetran en la lámina dura por conductos existentes en todos los niveles del alveolo para anastomosarse en el espacio del ligamento periodontal junto con los vasos sanguíneos originados en la porción apical del ligamento periodontal y con otras ramas terminales de la arteria intratabical.

Su inervación está dada por el nervio trigémino (V par craneal) por medio de sus ramas maxilar y mandibular ³.

TEJIDO PULPAR

El tejido pulpar crea y modela su propio nicho en el diente¹², a este espacio se le llama cámara pulpar; en el cual se aloja la pulpa cameral (localizada en la corona anatómica) y la pulpa radicular (localizada a lo largo de las raíces de los dientes).

Histológicamente el tejido pulpar tiene estratos, el más exterior de una pulpa sana es la capa de odontoblastos, ésta se encuentra por debajo de la predentina y está constituida por sus cuerpos y además es posible encontrar capilares sanguíneos y fibras nerviosas; ésta capa posee más células por unidad de superficie en la pulpa coronaria que en la radicular, los odontoblastos de la pulpa coronaria son usualmente cilíndricos, los de la porción media radicular son cúbicos y cerca del foramen apical muestran una forma aplanada. Inmediatamente por debajo de la capa de odontoblastos en la pulpa coronaria se observa a menudo una zona estrecha de aproximadamente 40µ de espesor que se encuentra relativamente libre de células, ésta es atravesada por capilares, fibras nerviosas y delgados procesos citoplasmáticos de los fibroblastos, a ésta zona se le conoce como Zona basal de Weil.

En la región subodontoblástica existe una región que contiene un porcentaje elevado de fibroblastos más notable en la pulpa coronaria que en la radicular, ésta zona también es rica en otros elementos celulares. Más hacia el centro se observa la pulpa propiamente dicha, que es una masa central que contiene vasos sanguíneos, fibras nerviosas y una gran cantidad de fibroblastos con fibras colágenas que se encuentran embebidas en la substancia fundamental¹. Por lo tanto la pulpa es un tejido conectivo denso que contiene gran cantidad de células.

Los odontoblastos responsables de la dentinogénesis son capaces de producir una matriz compuesta por colágena (tipo I) y proteoglicanos que puede sufrir mineralización, son de forma cilíndrica, cuboidal y hasta aplanadas dependiendo de su localización, poseen núcleo voluminoso localizado a nivel del extremo basal, pueden poseer hasta cuatro nucleólos, un aparato de Golgi bien diferenciado y numerosas mitocondrias.

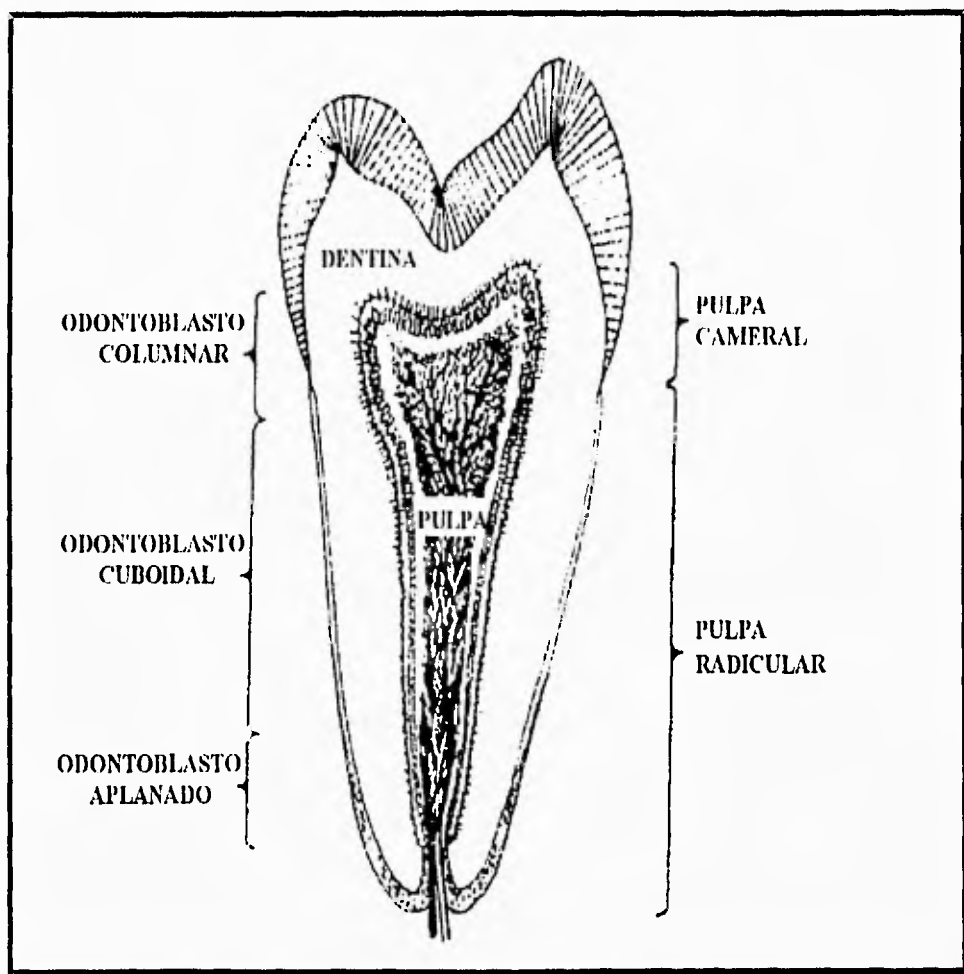


Figura 23. Representación esquemática de los odontoblastos y vasos sanguíneos. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1993: 131).

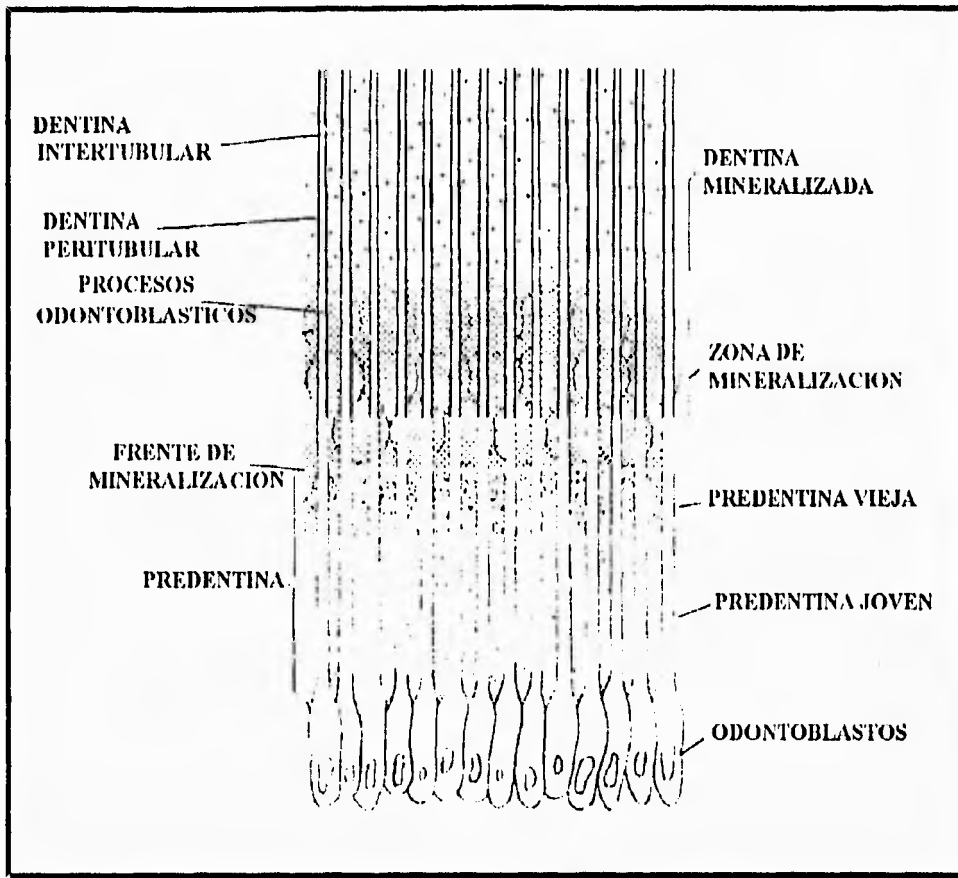


Figura 24. Esquema de la Dentina y Predentina durante la formación de la dentina circumpulpar. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1998: 97).

Los **fibroblastos** son las células más abundantes de la pulpa dentaria, presentan gran variación en cuanto a su diferenciación, producen y degradan colágena así como son responsables de su recambio; se encuentran distribuidos en toda la cavidad pulpar pero son más abundantes en la zona rica de células; tienen forma de huso o poligonal con núcleos ovoides y están distribuidos en forma regular dentro de la sustancia fundamental.

Los **fibrocitos** son células que contienen un núcleo polimorfo voluminoso rodeado por una cantidad escasa de citoplasma, son fibroblastos que han llegado a la edad adulta y son células que han disminuido su producción de sustancias por lo tanto sintetizan mínima o nula cantidad de colágena y se postula que su función es de mantenimiento de las fibras colágenas.

Las **células mesenquimatosas indiferenciadas** son células multipotenciales capaces de diferenciarse en odontoblastos, fibroblasto, cementoblasto, entre otros; según lo necesite el organismo; por debajo de la capa de odontoblastos en la zona rica en células se encuentran concentraciones de ellas, también se localizan diseminadas a través de toda la pulpa generalmente en cercanía de los vasos sanguíneos.

Los **macrófagos** son monocitos que han abandonado la circulación e ingresado a los tejidos, también se encuentran en el tejido pulpar entremezclados con los fibroblastos, estos actúan eliminando partículas extrañas introducidas en el tejido pulpar.

Las **células cebadas** se encuentran en pulpas normales así como inflamadas, los gránulos que poseen estas en su interior contienen Histamina (mediador inflamatorio poderoso), así como Heparina; se localizan cerca de los vasos sanguíneos y su degranulación libera Histamina cerca del músculo liso vascular causando vasodilatación, se incrementa la permeabilidad vascular y escapan líquidos y leucocitos.

Se encuentran **leucocitos polimorfonucleares** en estados de inflamación aguda los cuales son muy eficaces para destruir o fagocitar bacterias o células muertas, por otra parte los **linfocitos** y **células plasmáticas** se encuentran en estados de inflamación crónica; estas células no suelen encontrarse en el tejido pulpar sano, sin embargo se postula que al encontrarse en tejido sano se encuentran en vigilia.

El elemento estructural extracelular del tejido pulpar son las fibras y substancia fundamental amorfa, las cuales constituyen el cuerpo y dan integridad a la pulpa; las fibras están constituidas principalmente por colágeno tipo I y elastina (que se localiza en las paredes de las arteriolas); la concentración más elevada de fibras colágenas generalmente se encuentra más cerca del ápice. La substancia fundamental amorfa es la matriz en que se encuentran embebidas las células y las fibras, sus principales componentes son glicosaminoglicanos (ácido hialurónico, condroitín sulfato y otras glicoproteínas), fibronectina que actúa como mediador de la adherencia celular y agua aproximadamente 90%; su función es ser una especie de amortiguador capaz de proteger a las células y a los componentes vasculares dentarios, actuar como filtro molecular al excluir proteínas grandes y a la urea, así como constituir el medio a través del cual los metabolitos y los productos de desecho son transportados desde y hacia las células y vasos ^{4,5,9,17}.

La pulpa dentaria posee varios haces nerviosos con gran cantidad de nervios mielinizados y desmielinizados; las primeras se ramifican bajo la zona rica en células para formar el plexo de Raschkow, las segundas son fibras autónomas que regulan la microcirculación.

Las fibras nerviosas mielinizadas de la pulpa se originan en el nervio trigémino (V par craneal) y pasan al interior de ella a través del foramen apical en íntima relación con arteriolas y venulas, se dirigen a través de la pulpa radicular y al llegar a la pulpa coronaria se distribuyen en forma de abanico por debajo de la zona rica en células (plexo de Raschkow), de aquí muchas fibras pierden su vaina de mielina y pasan a través de la zona libre de células para acabar como terminaciones nerviosas libres cerca de los odontoblastos, otras fibras se extienden en el interior de la predentina y se dirigen a través de un túbulo dentinario en estrecha asociación con un proceso odontoblastico, pocos micrometros o hasta antes de la unión esmalte-dentina.

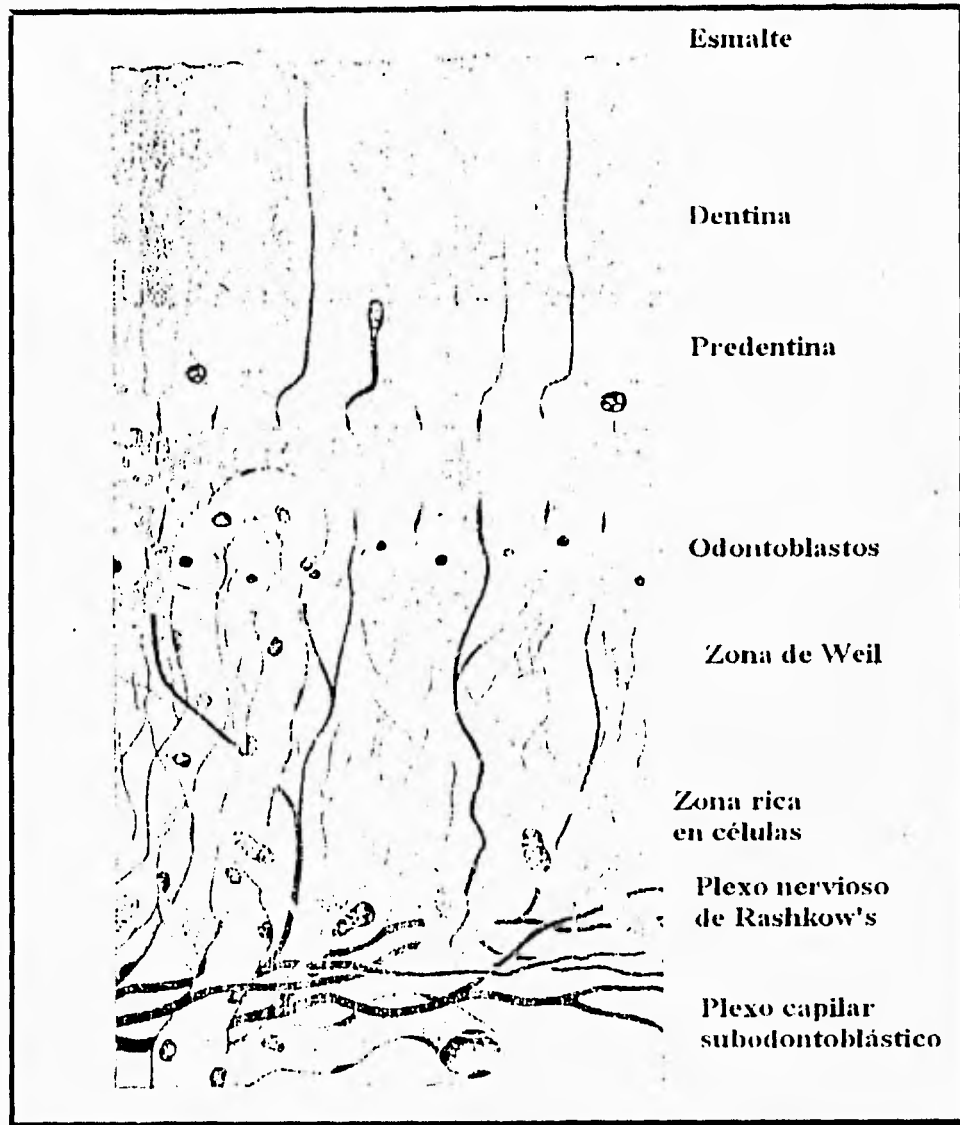


Figura 25. Anatomía de la Pulpa. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1901: 139).

No existen pruebas que demuestren que el odontoblasto y la fibra nerviosa se acoplen funcionalmente ya que no existe sinápsis entre ellos. Por ser terminaciones nerviosas libres el tejido pulpar reacciona ante todos los estímulos con una sensación dolorosa independientemente del estímulo que se le aplique.

La irrigación del tejido pulpar proviene de la arteria dentaria que ingresa al diente a través de arteriolas de 10 micrómetros de diámetro; pasan por el forámen apical junto con las fibras nerviosas y transcurren a través de la porción central de la pulpa y generan ramas que se extienden lateralmente hacia la capa odontoblástica debajo de la cual se ramifican para formar un plexo capilar subodontoblástico. La sangre pasa del plexo capilar hacia las vénulas poscapilares y luego hacia venulas de mayor calibre progresivamente, las venulas mayores poseen un diámetro de hasta 200 micrómetros; puede existir anastomosis arterio-venosa tanto en la porción coronaria como radicular postulándose que tiene una función de regulación de la circulación. Existe mayor flujo sanguíneo en los cuernos pulpares, después en la porción coronaria y por último en la porción apical.

La presencia de linfáticos pulpares es controvertida, se han identificado vasos linfáticos que surgen como capilares linfáticos en la zona pulpar periférica y se unen entre sí para formar vasos recolectores los cuales se unen con conductos progresivamente mayores que pasan a través del ápice. Ciertos autores postulan la anastomosis de estos con los del ligamento periodontal y del hueso alveolar^{4,9,17}.

6. ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AANE)

Uno de los retos más importantes para la Medicina, ha sido como controlar el dolor y la inflamación. Entre los mediadores inflamatorios se encuentran la Histamina, Bradiquinina, Serotonina así como los metabolitos de las rutas metabólicas del Acido Araquidónico ya sean de la ciclooxigenasa o lipooxigenasa. El controlar el dolor y la inflamación se ha logrado por medio del uso de una gran variedad de medicamentos entre ellos el grupo de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AANE).

Este grupo de medicamentos no son con frecuencia relacionados químicamente, pero comparten sus acciones terapéuticas y efectos colaterales ¹⁸. Sin embargo la eficacia de los medicamentos para cada una de las acciones terapéuticas puede ser diferente ¹⁹.

Se clasifican de la siguiente manera:

1.-Salicilatos y derivados	-Salicilato de Sodio -Aspirina -Salicilato de Metilo -Salicilamida -Difunisal
----------------------------	---

<i>2.-Pirazol y derivados</i>	<i>-Aminopirina</i> <i>-Dipirona</i> <i>-Fenilbutazona</i> <i>-Oxifenbutazona</i> <i>-Clofezona</i>
<i>3.-Indoles, Indazoles y derivados</i>	<i>-Indometacina</i> <i>-Sulindaco</i> <i>-Bencidamina</i>
<i>4.-Acidos Arilantranílicos y derivados</i>	<i>-Acido Mefenámico</i> <i>-Acido Flufenámico</i> <i>-Clonixinato de Lisina</i> <i>-Meclofenamato Sódico</i> <i>-Floctafenina</i>

<p>5.-<i>Ácidos Arilalcanóicos:</i></p> <p>a) <i>Derivados del Ácido Arilacético</i></p> <p>b) <i>Derivados del Ácido Arilpropiónico</i></p>	<p>-<i>Alclofenaco</i></p> <p>-<i>Diclofenaco Sódico</i></p> <p>-<i>Ketorolaco</i></p> <p>-<i>Ibuprofeno</i></p> <p>-<i>Ketoprofeno</i></p> <p>-<i>Naproxeno</i></p>
<p>6.-<i>Derivados del Paraminosfenol</i></p>	<p>-<i>Acetofenetidina</i></p> <p>-<i>Paracetamol o Acetaminofen</i></p>
<p>7.-<i>Oxicamos</i></p>	<p>-<i>Piroxicam</i></p>

Entre las acciones terapéuticas más importantes se encuentran su acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética ²⁰.

Su mecanismo de acción general es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos ^{18,19}, conocidos colectivamente como Eicosanoides ¹⁸. Este fenómeno fue observado por primera vez por Vane en 1970 ²¹.

Los eicosanoides han sido caracterizados como agentes reguladores del metabolismo intracelular así como moduladores de la función de muchas células diana incluyendo leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos, basófilos, osteoclastos, entre otros ²².

6.1 ACIDO ARAQUIDONICO

El ácido araquidónico (AA) es el precursor principal de los eicosanoides y es un constituyente básico de las células. Este es un ácido graso esencial y puede ser derivado del ácido linoleico por acción de las enzimas saturasas o puede ser ingerido directamente en las carnes rojas (la última es la principal fuente en los humanos).

El AA no existe de forma libre dentro de las células, pero está ligado como parte integral en las moléculas de fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

Los fosfolípidos son la fuente más importante; los tres principales en los que el ácido araquidónico está incorporado son:

1.-Fosfatidilcolina.

2.-Fosfatidiletanolamina.

3.-Fosfatidil inositol.

Por lo tanto todas las membranas contienen AA y tienen la capacidad de producir eicosanoides cuando el AA es liberado del almacén de fosfolípidos.

Para que esto ocurra, la unión éster que une al AA al glicerol (en el fosfolípido) debe ser hidrolizado; esto involucra la acción de enzimas fosfolipasas particularmente la fosfolipasa A₂. Esta puede ser activada por estímulos no específicos como es el daño celular o destrucción de tejidos²³.

El tipo de eicosanoides producidos puede diferir de gran manera entre células de diferente tipo. Hasta la fecha se conocen tres rutas metabólicas a partir del AA; recibiendo cada una el nombre de la enzima que las cataliza; estas son:

1.-Ciclooxigenasa.

2.-Lipooxigenasa.

3.-Citocromo P-450.

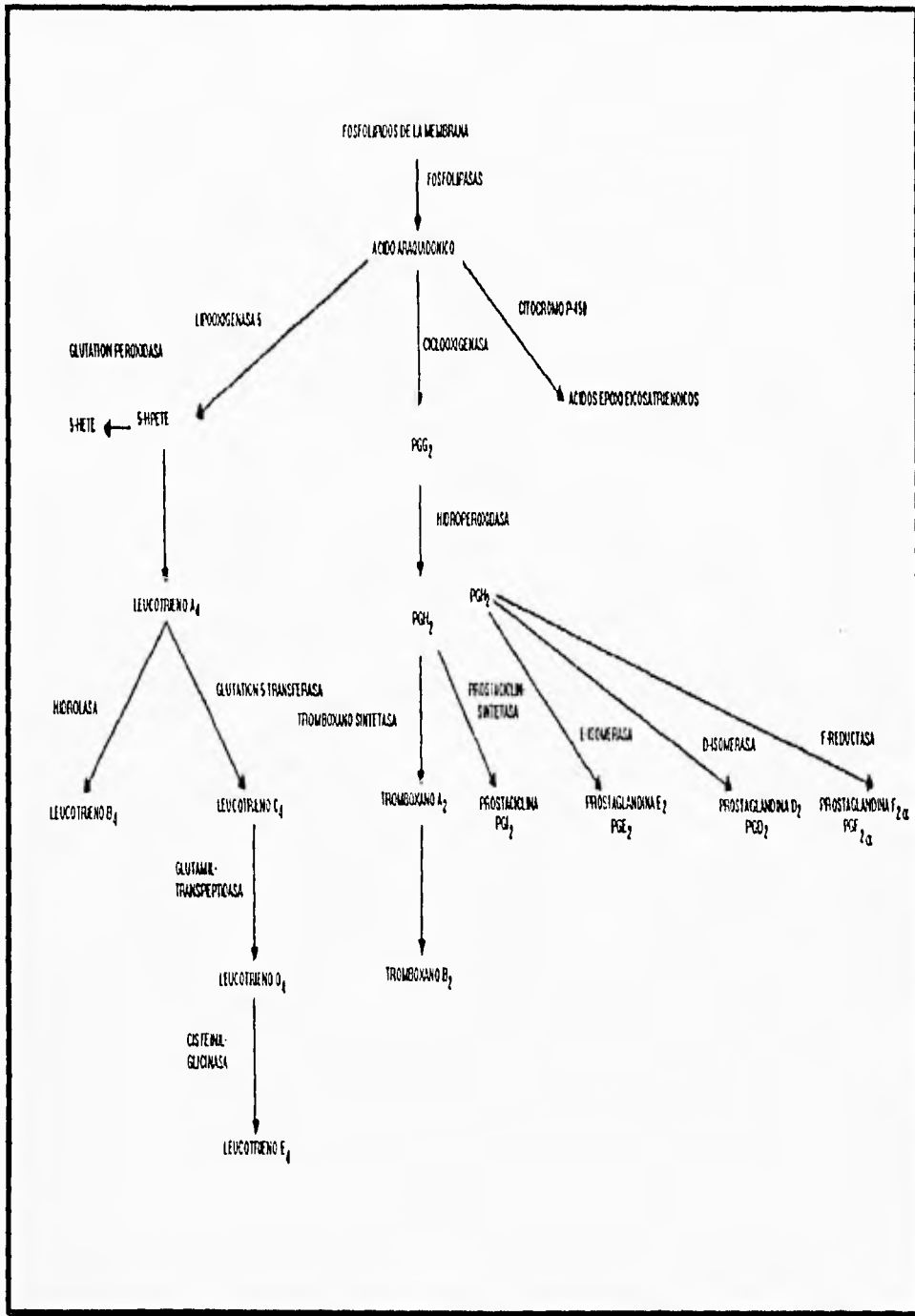


Figura 26. Rutas Metabólicas del Acido Araquidónico. (figura modificada del artículo de Williams, K, Higgs, A. Eicosanoids and Inflammation. Journal of Pathology. 1988; 156: 101-110).

6.11 VÍA METABÓLICA DE LA CICLOOXIGENASA

El primer paso en la producción de eicosanoides es la conversión del AA en un endoperóxido (PGG₂) por la ciclooxigenasa (PG) endoperóxido sintetasa). Las características bioquímicas de la ciclooxigenasa derivada de diferentes tejidos por lo general es diferente ^{24,25}. La PGG₂ es subsecuentemente convertida por la hidroperoxidasa en PGH₂ (la PPG₂ y PGH₂ son muy inestables) a partir de las cuales se sintetizan prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos ²³.

6.12 PRODUCCIÓN DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas se asocian en especial con el desarrollo del dolor que acompaña a una lesión o inflamación. Las prostaglandinas fueron identificadas por primera vez en el semen humano por el fisiólogo sueco Ulf Von Euler en 1930 creyendo que estos compuestos se originaban en la próstata, de ahí su nombre, pero se demostró posteriormente que eran sintetizadas en las vesículas seminales ^{14,23}.

Su estructura fue establecida por Bergstrom y Sjovall del Instituto Carolina de Suecia en 1960, posteriormente en 1964 se demostró que las prostaglandinas se sintetizaban a partir del AA. Sus efectos son limitados a las células adyacentes por lo que trabajan como si fueran una hormona local ²⁷, así como son moduladoras de un sin número de reacciones fisiológicas y/o patológicas ²⁴.

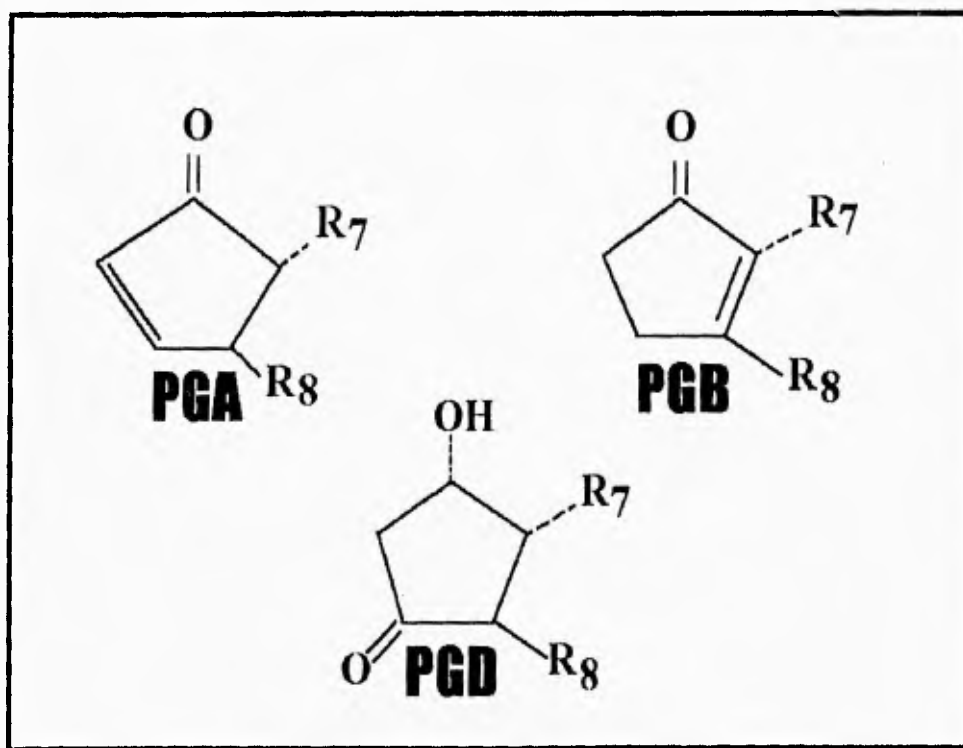
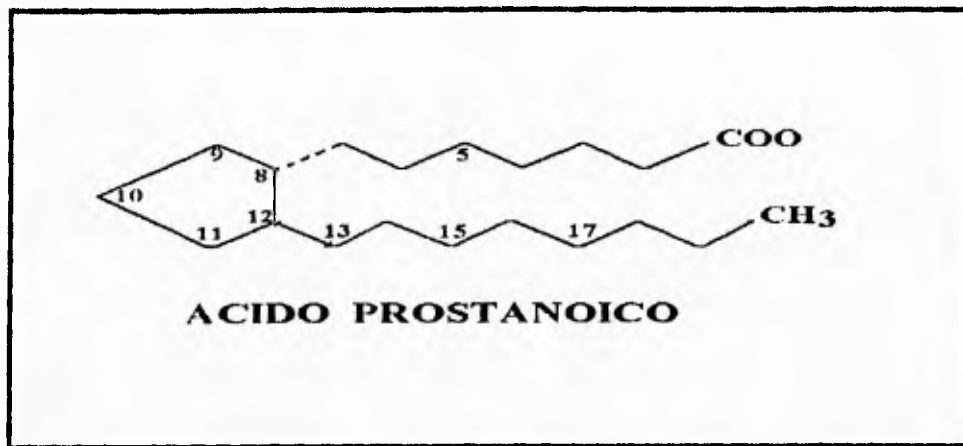
A partir de los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ se sintetizan los diferentes tipos de prostaglandinas. Muchas enzimas están involucradas en la conversión de estos endoperóxidos en las diferentes prostaglandinas, por ejemplo: La PGE y PGD isomerasa producen respectivamente la PGE₂ y la PGD₂; a parte de la

ciclooxigenasa ninguna de estas enzimas ha sido bien caracterizada y por lo tanto no existen inhibidores selectivos para ellas.

Las prostaglandinas se designan con una letra mayúscula, un subíndice numérico y en algún caso una letra griega; por ejemplo: PG_A , PG_E_2 y $PGF_{2\alpha}$. En las prostaglandinas naturales se encuentran 7 tipos de anillos, que dan nombre a las prostaglandinas de las series: A, B, D, E, F, G y H. En el plasma seminal existen por lo menos 30 tipos, otras en otros tejidos y se han sintetizado otras en el laboratorio^{21,26,29}.

Las prostaglandinas **PGA** y **PGB** tienen grupos ceto en C_9 y un doble enlace en el anillo, la prostaglandina **PGD** tiene un grupo hidroxilo en C_9 y un grupo ceto en C_{11} , la prostaglandina **PGE** tiene un grupo ceto en C_9 y un grupo hidroxilo en C_{11} , la prostaglandina **PGF** tiene dos grupos hidroxilos uno en C_9 y otro en C_{11} . la letra griega se utiliza solo con la serie F y hace referencia a la configuración del grupo hidroxilo en C_9 , en la serie $F\alpha$ el grupo sobresale por debajo del plano del anillo con la misma orientación que el grupo hidroxilo de C_{11} , solo la serie $F\alpha$ es natural. En este punto la nomenclatura se vuelve algo incongruente, ya que tanto la prostaglandina como la **PGG** como la **PGH** tienen la misma estructura en el anillo (ciclopentano endoperóxido), solo difieren en el grupo sustituido en la posición 15 de la cadena lateral. La prostaglandina **PGG** tiene un grupo hidroperoxido en C_{15} en tanto que la **PGH** tiene un grupo hidroxilo en C_{15} .

A continuación se representan las estructuras de los anillos; en estas figuras la cadena de 7 átomos de Carbono que se une al anillo en la posición C_8 se ha abreviado como R_7 y la cadena de 8 Carbonos que se fija al anillo en la posición C_{12} se ha abreviado como R_8 ²⁹.



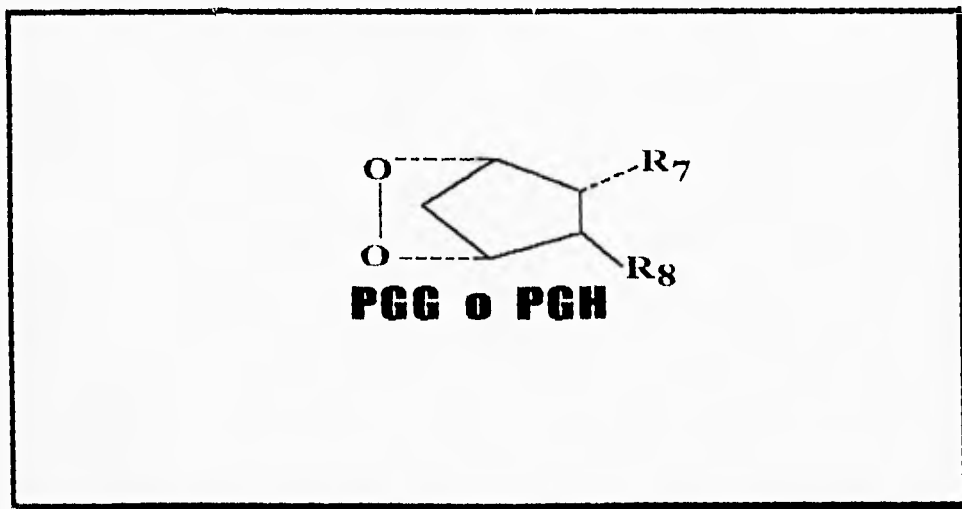
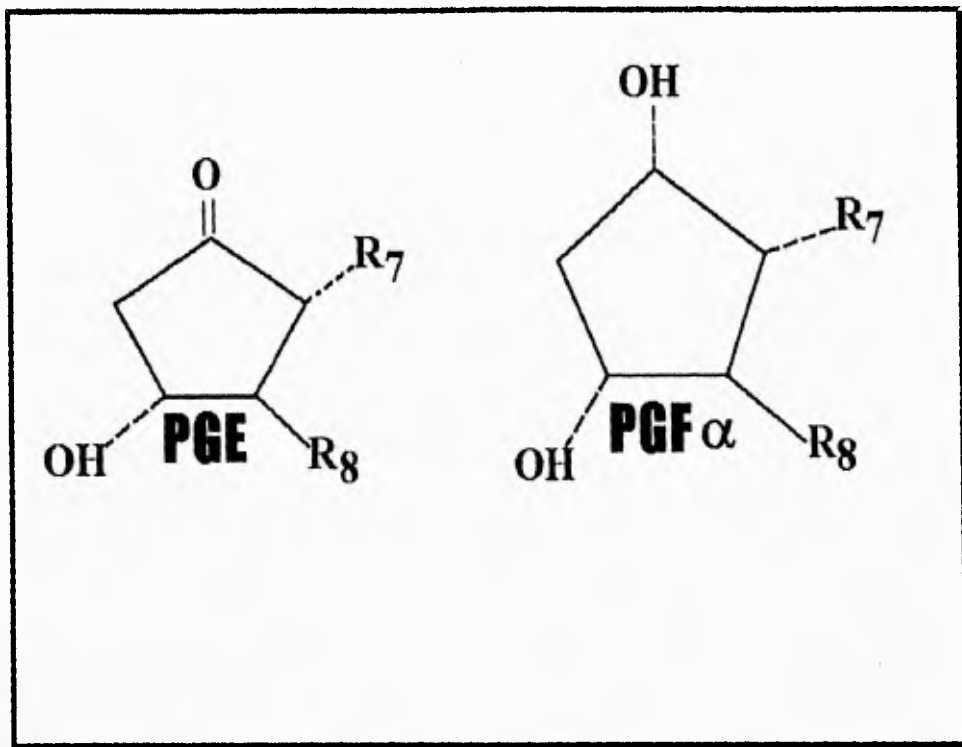


Figura. 27. Representación esquemática de la estructura química de las prostaglandinas. (figura modificada del libro de Montgomery, R., Conway, T., Spector, A. Bioquímica, Casos y Textos. Ed. Mosby-Year Book, Wolfe Publishing, España, 5ed. 1993: 497-499).

Los principales efectos biológicos de las prostaglandinas son:

- 1.-La sensibilización frente al dolor.*
- 2.-Mediación de la respuesta inflamatoria.*
- 3.-Inhibición de la secreción gástrica.*
- 4.-Inhibición de la agregación plaquetaria (PGI₁).*
- 5.-Estimulación de la agregación plaquetaria (PGI₂).*
- 6.-Estimulación de contracción del músculo liso ¹².*

Las prostaglandinas son sintetizadas en casi todos los tejidos; estas hasta cierto punto en la práctica odontológica son perjudiciales por el dolor y la inflamación; sin embargo en la actualidad a nivel médico se les utiliza terapéuticamente para el tratamiento de cardiopatías congénitas, enfermedades vasculares periféricas, asma, úlceras gástricas y pépticas, entre otros ²¹.

El papel de las prostaglandinas como mediadores inflamatorios es ampliamente aceptado, pero el papel específico de cada miembro de este grupo de sustancias no está 100% definido ³⁰.

6.1.2 PRODUCCIÓN DE PROSTACICLINAS

Su producción se da por la acción de la prostaciclina sintetasa que convierte la PGG₂ en prostaciclina (PGI₂). La PGI₁ tiene una estructura de doble anillo, tiene un oxígeno unido al C₉ del anillo de

ciclopentano que se une al C₈ de la cadena hidrocarbonada superior para formar un segundo anillo de cinco miembros²⁹.

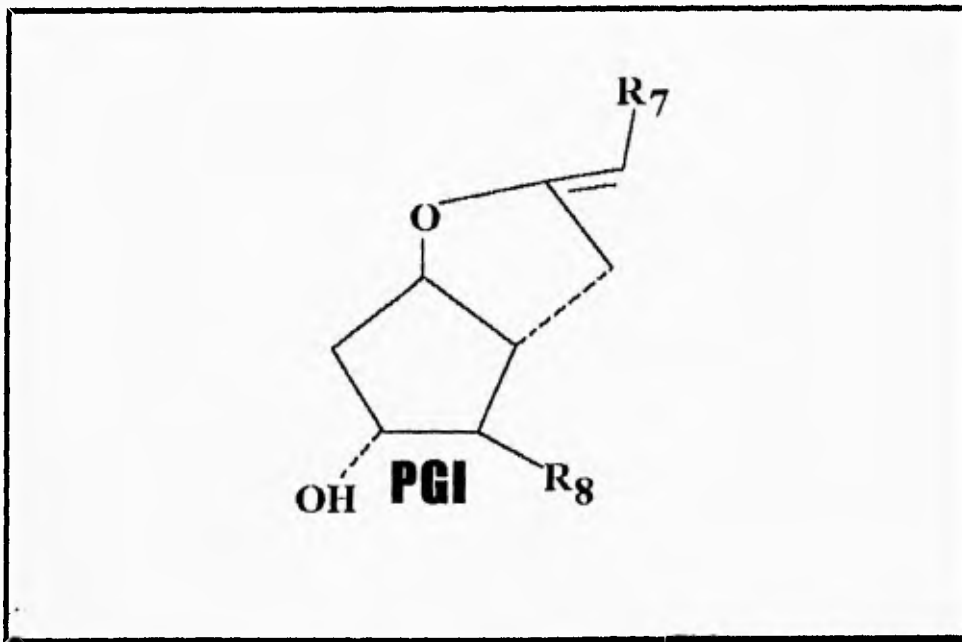
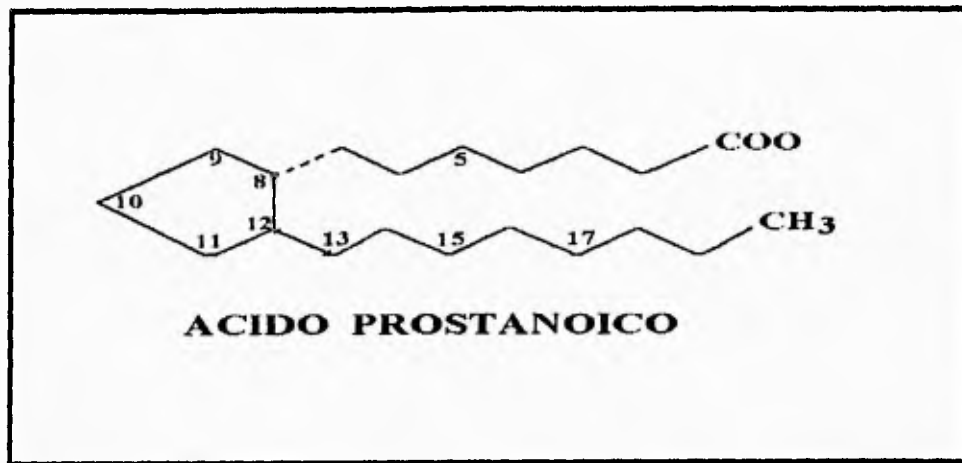


Figura 28. Representación esquemática de la estructura química de la Prostaciclina. (figura modificada del libro de Montgomery, R., Conway, T., Spector, A. Bioquímica, Casos y Texto. Ed. Mosby-Year Book, Wolfe Publishing, España, 5ed. 1993: 497-499).

Es una sustancia muy inestable con una vida media de tres minutos bajo condiciones fisiológicas, ésta se hidroliza a 6-oxo-PGF_{1α}, un compuesto con actividad biológica más débil.

Los principales efectos de la PGI₂ son contrarios a los de los tromboxanos, es un potente vasodilatador y actúa inhibiendo la agregación plaquetaria²³.

LA PRODUCCIÓN DE TROMBOXANOS

Su producción se da gracias a la acción de la enzima tromboxano sintetasa que convierte al endoperoxido PGG₂ en tromboxano TXA₂. Este es muy inestable y posee una vida media de 30 segundos bajo condiciones fisiológicas y es convertido a un compuesto relativamente inerte pero estable que es tromboxano TXB₂. La principal fuente de estos son las plaquetas de la sangre y sus acciones son ser un potente agregador plaquetario así como vasoconstrictor²³.

6.1.2 RUTA METABOLICA DE LA LIPOOXIGENASA

El AA es metabolizado por enzimas lipooxigenasas siendo las más importantes la 12-, 15- y 5-lipooxigenasa. Se forman derivados hidroperoxi que son sustancias intermediarias que posteriormente son convertidas en leucotrienos A (LTA₄), B (LTB₄), C (LTC₄), D (LTD₄) y E (LTE₄).

En particular la 5-lipooxigenasa convierte al AA vía 5-HIPETE en LTA₄. Este puede actuar como sustrato para dos enzimas diferentes; primero bajo la influencia de una enzima hidrolasa es convertido en

LTB₄ (formado en particular por los leucocitos, de ahí el nombre), es un quimioatrayante extremadamente potente e induce la adherencia de los neutrófilos así como su degranulación ²¹.

Alternativamente el **LTA₄** bajo la influencia de la enzima glutatión-S-transferasa es convertido en **LTC₄**, el cual es transformado al **LTD₄** por la enzima gamma-glutamil transpeptidasa. Finalmente la enzima cisteinil-glicinasa convierte al **LTD₄** en **LTE₄**. El **LTF₄** ha sido producido a partir del **LTE₄** bajo la influencia de la enzima gamma-glutamil transpeptidasa ²³.

Las actividades biológicas de los leucotrienos son principalmente:

- 1.- Contracción del músculo liso.
- 2.- Aumento de la permeabilidad capilar.
- 3.- Aumento de la liberación de histamina por las células cebadas.

La **substancia de reacción lenta de anafilaxia (SRLA)** también producida en esta ruta ha sido demostrada ser una combinación de **LTC₄** y **LTD₄**. Esta es liberada en reacciones inmediatas de hipersensibilidad y origina la broncoconstricción del asma ²².

Por la importancia patológica de los leucotrienos, se han realizado diferentes estudios para inhibir selectivamente la ruta metabólica de la lipooxigenasa. El desarrollo de dichas sustancias se encuentra en estadios iniciales; de todas maneras varias sustancias son utilizadas experimentalmente y son los llamados inhibidores duales, los cuales inhiben ambas rutas metabólicas, tanto la de la ciclooxigenasa como la de la lipooxigenasa ²³.

6.1.3 RUTA METABOLICA DEL AA LOMG P-450

Recientemente una tercera ruta en el metabolismo del AA ha sido demostrada, el AA se convierte en ácidos epoxi eicosatrienoicos por medio del citocromo P-450. La significancia patofisiológica de ésta ruta no es conocida.

Las enzimas que intervienen en el metabolismo del AA estan ampliamente distribuidas y son activadas cuando los tejidos son mecánica, química o inmunológicamente estimulados, ya que la inflamación es la respuesta de un tejido vivo a una agresión.

Experimentos han demostrado que los neutrófilos que migran son la fuente principal de leucotrienos en experimentos con inflamación aguda, mientras que el origen de prostaglandinas y prostaciclina son los tejidos locales²³.

6.1.4 PAPEL DE LOS EICOSANOIDES

6.1.4.1 VASODILATACION Y ERITEMA

Las prostaglandinas de la serie E son tan potentes como la Bradiquinina e Histamina para la dilatación de arteriolas en la microcirculación y causan eritema al ser inyectadas en la piel humana³³, pero las de la serie A, D y F no lo son³⁴, mientras que las prostaciclina son potentes vasodilatadores²³.

6.1.4.2 PERMEABILIDAD VASCULAR Y EDEMA

Altas dosis de PG de la serie E, F, D e I solamente producen pequeños cambios en la permeabilidad vascular en piel de conejo o puerco de Guinea³⁵. Las prostaglandinas no contribuyen de forma directa en el edema, pero hay evidencia de que las prostaglandinas vasodilatadoras potencializan a otros mediadores inflamatorios a producir edema. En el puerco de Guinea los efectos de la Bradiquinina e Histamina son potencializados aún con pequeñas dosis de PGE₂ y PGI₂.

La PGE causa un pequeño aumento en el flujo sanguíneo en animales de experimentación con pequeño o nada de infiltrado inflamatorio pero al ser administrado junto con Bradiquinina o Histamina existe un incremento en el exudado de plasma; estas observaciones llevaron a proponer el concepto de “Doble Mediador” en la producción de edema.

La Bradiquinina e Histamina son responsables del aumento de la permeabilidad vascular y el subsecuente exudado de plasma que es potenciado por el incremento en el flujo sanguíneo inducido por las prostaglandinas vasodilatadoras.

El H₂O₂ es un potente vasoconstrictor pero al existir un infiltrado inflamatorio potencializa el edema. Los hidroperóxidos derivados del ácido araquidónico causan eritema en la piel humana, así como el LTB₄ causa marcado exudado de plasma al combinarse con prostaglandinas vasodilatadoras y el SRCA causa aumento de la permeabilidad vascular³³.

EL DOLOR HIPERALGÉSICO

Las prostaglandinas potencian la producción del dolor originada por la Bradiquinina o Histamina, debido a esto Ferreira sugirió que las prostaglandinas sensibilizan las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes dando como resultado hiperalgesia. El efecto hiperalgésico de las prostaglandinas dura mucho tiempo mientras que el de las prostaciclina que son agentes hiperalgésicos más potentes, dura menos tiempo³⁶. De hecho la aplicación intradérmica de prostaglandinas causa dolor, calor, rubor y aumento de volumen.

Hay reportes en conflicto del papel de los leucotrienos en el dolor de la inflamación, lo que si se sabe concretamente es que la hiperalgesia inducida por el LTD₄ depende de los neutrófilos circulantes²³.

LA ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA

Las prostaglandinas tienen una débil capacidad quimiotáctica sobre los leucocitos en algunas especies, pero generalmente se piensa que la ruta de la ciclooxigenasa no está involucrada en el reclutamiento de leucocitos debido a que los inhibidores de la ciclooxigenasa no suprimen su acumulación in vivo.

Es posible que las prostaglandinas y las prostaciclina atenúen la migración leucocitaria al inhibir su motilidad y al prevenir su adherencia a las células vasculares endoteliales. La PGI₂ inhibe la quimiotaxis mientras los tromboxanos la aumentan.

El 12-HETE y el HpETE son quimiotácticos potentes para los neutrófilos, así como el LTB₄ es uno de los factores quimiotácticos más potentes endógenos conocidos, este induce la movilización de leucocitos, su agregación y liberación de enzimas lisosomales. La producción de LTB₄ por los tejidos inflamados o por

leucocitos puede constituir un mecanismo de control local para el reclutamiento o activación de células inflamatorias²³.

6.1.5 AANE

Los AANE son medicamentos utilizados en dolores que se han denominado como periféricos como son dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas. Esto se debe a su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, las cuales son liberadas en cualquier lugar donde se produce una agresión o lesión tisular como se mencionó anteriormente.

Al administrarse un AANE se inhibe su síntesis así como la de prostaciclina y tromboxanos por lo que no se potencia la acción de la Bradiquinina e Histamina y a su vez se reduce la actividad vasodilatadora, quimiotáctica y el aumento de la permeabilidad vascular características de la inflamación, así como la sensibilización de las terminaciones nerviosas en el punto de inflamación. Por lo tanto los AANE tienen un mecanismo de acción indirecto que se da por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos y uno directo siendo antagonistas de la Bradiquinina^{14,19,21,37}.

La temperatura corporal es regulada por el hipotálamo, la fiebre es el resultado de daño tisular y otros estados patológicos. Esta puede ser originada por pirógenos endógenos liberados por leucocitos polimorfonucleares, monocitos e histiocitos así como por pirógenos exógenos resultantes de una infección, induciéndose entonces la síntesis de prostaglandinas que son pirógenos potentes en los órganos vasculares del área hipotalámica dando como resultado una elevación de temperatura.

Se postula que el mecanismo de acción de los AINE para la disminución de la temperatura se da por dos vías, una indirecta que es por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y una directa que se da por antagonismo competitivo contra los pirógenos endógenos y exógenos^{19,26}.

Pertenecientes a este grupo de medicamentos se encuentran el Ketorolaco Trometamina y el Clonixinato de Lisina.

4.2 KETOROLACO TROMETAMINA (DOLAC)

La división farmacéutica Syntex lanzó al mercado el Dolac, cuya fórmula es:

Ketorolaco Trometamina 10mg

Excipiente c.b.p. 1 tableta

Este es administrado oralmente, la dosis recomendada para el tratamiento a corto plazo de dolor es de 10mg cada 4 a 6 horas; no se recomienda usar dosis mayores de 40mg al día. Está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor (hasta 8 semanas), es un derivado del ácido acético y su mecanismo de acción es como el de cualquier AINE; es absorbido en forma rápida y completa después de la administración oral con una concentración plasmática máxima de 0.887 microgramos/ml que se presenta a los 35 minutos después de una dosis única de 10mg. La vida media plasmática es 5.4 horas en adultos-jóvenes y de 6.2 horas en sujetos de edad avanzada. La principal vía de excreción del Ketorolaco y sus metabolitos (conjugados y un metabolito para ión hidroxil) es la orina (91.4%) y el resto es excretado en las heces. Su uso está contraindicado en

pacientes que hayan exhibido alergia previa, durante el embarazo, trabajo de parto o el parto propiamente dicho, así como durante la lactancia. Sus reacciones adversas más comunes (que se presentan en más del 1% de los pacientes) son:

-Gastrointestinales: náuseas, dispepsia y dolor gastrointestinal.

-Sistema Nervioso Central: cefalea y mareo.

Se recomienda que no se utilice con otros AINE simultáneamente debido al edema asociado con su uso por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con descompensación cardíaca, hipertensión o afecciones semejantes. Inhibe la agregación plaquetaria, por lo que prolonga el tiempo de sangrado. El Dolac no afecta la cuenta plaquetaria, el tiempo de protrombina, ni el tiempo parcial de tromboplastina; la inhibición de la función plaquetaria producida por Dolac desaparece de 24 a 48 horas después de la discontinuación del fármaco. Su presentación comercial es de 1 caja con 10 o 20 tabletas de 10mg cada una en envase de burbuja¹⁸.

6.3 CLONIXINATO DE LISINA (DORIXINA)

La división farmacéutica Siegfried Rhein lanzó al mercado la Dorixina; cuya fórmula es:

Clonixinato de Lisina 125mg

Excipiente c. b. p. 1 tableta

Este es administrado oralmente y su dosis recomendada es de 1 a 2 tabletas cada 6 a 8 horas.

Está indicado como analgésico en pacientes que cursan con dolor agudo o crónico. Es un derivado del ácido antraílico cuyo mecanismo de acción es como el de cualquier AANE; se absorbe rápida y totalmente en el estómago iniciando su actividad dentro de los primeros 15 a 30 minutos después de ingerida, alcanzando concentraciones séricas máximas a la hora de su administración, distribuyéndose ampliamente en todos los tejidos. No se deposita en la mucosa gástrica por lo que tiene un mínimo índice ulcerogénico, es metabolizado parcialmente a nivel hepático y se elimina por vía urinaria. El fabricante afirma que no deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación por lo que no altera el tiempo de sangrado. Su uso está contraindicado durante el embarazo, lactancia, hipersensibilidad, úlcera péptica activa y hemorragia gastrointestinal. Sus reacciones secundarias y adversas son ocasionalmente: náuseas, mareo y somnolencia de carácter leve y transitorio. Su presentación comercial es de 1 caja con 10 tabletas de 125mg cada una³⁴.

II. MOVIMIENTO ORTODONTICO

La esencia del tratamiento ortodóntico es el movimiento de los dientes a través del hueso para obtener una mejor oclusión dental, aunque los ortodoncistas estiman que el 80% de sus pacientes buscan el tratamiento ortodóntico por estética en lugar de funcionalidad y salud dental^{39,40,41,42}.

Aunque el reposicionamiento de los dientes ha sido practicado por siglos, el mecanismo exacto por medio del cual las fuerzas ortodónticas dirigen el movimiento dental no ha sido completamente establecido^{40,43,44}.

Además los investigadores se siguen cuestionando si el movimiento ortodóntico puede tener efectos nocivos en los tejidos periodontales, ésta incógnita ha sido evaluada en un sin número de estudios clínicos y experimentales (Zachrisson y Thilander)^{45,46,47}.

Diferentes autores han descrito los cambios que ocurren en los tejidos circundantes a un diente al que se le aplica una fuerza ortodóntica. Se han propuesto modelos hipotéticos derivados de investigaciones clínicas y biológicas.

Una mejor comprensión de la naturaleza de la respuesta biológica hacia el stress mecánico nos permitirá mejorar los procedimientos terapéuticos en la clínica ortodóntica⁴⁰.

7.1 MIGRACION FISIOLOGICA Y MOVIMIENTO FISIOLOGICO DE LOS DIENTES

El periodonto genera una fuerza continua sobre la dentición, ésta mantiene los contactos de los dientes en un estado de compresión continua la cual es incrementada por las fuerzas oclusales. A lo largo de la vida los puntos de contacto se desgastan, sin embargo este desgaste es compensado por la migración fisiológica de los dientes ya sea hacia mesial o distal; término sugerido en 1925 por Stein y Wenmann; al contraerse el sistema de fibras transeptales produciendo el acercamiento de los dientes adyacentes para mantener su contacto, fenómeno acelerado por la pérdida de uno o más dientes ^{10,43,44}.

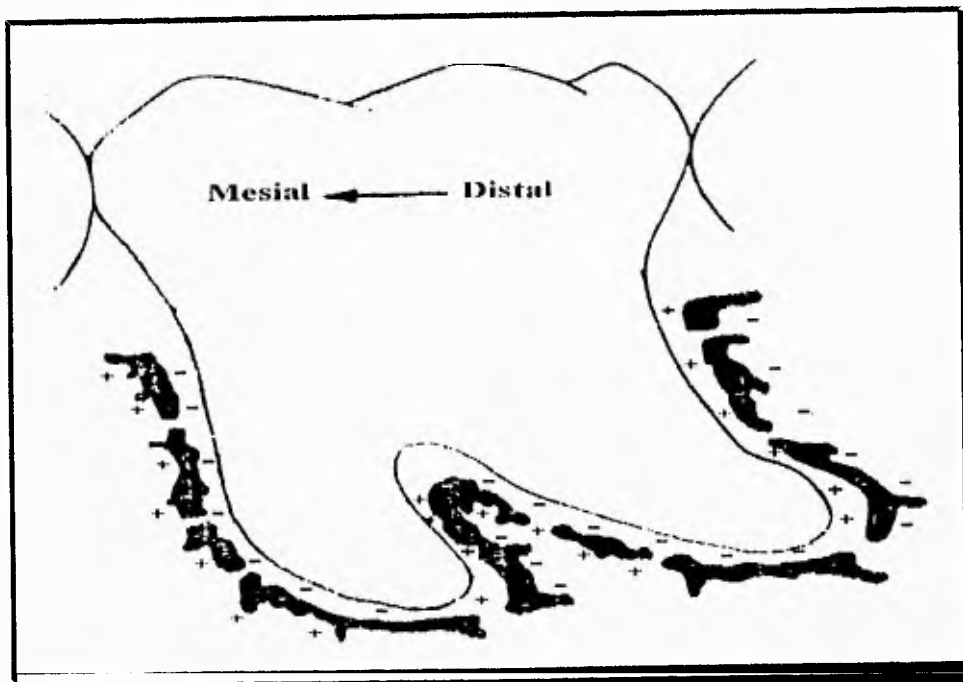


Figura 29, Remodelado del proceso alveolar durante la migración fisiológica mesial. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 199: 266).

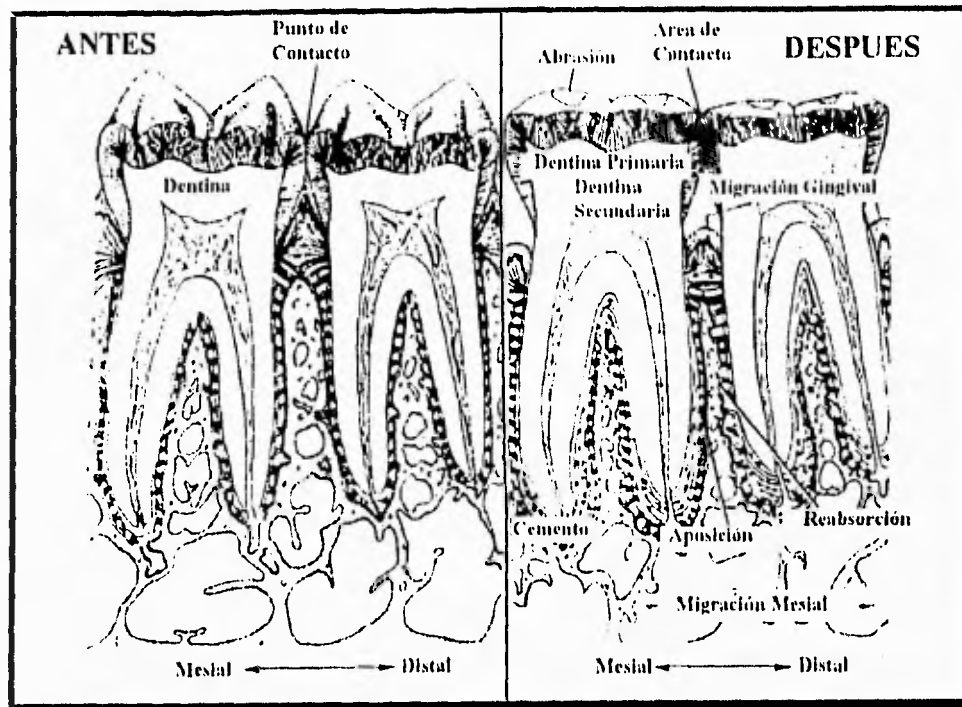


Figura 30. Migración fisiológica de los dientes A-antes, B-después. (figura tomada del libro de Schroeder, E.H. Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 1991: 268).

Es necesario comprender que la migración fisiológica de los dientes es un fenómeno diferente al movimiento fisiológico de los dientes el cual es generado por fuerzas intermitentes originadas por la musculatura oral (lengua, labios, carrillos), o por los dientes adyacentes durante la masticación y/o deglución¹⁰.

Los tejidos de sostén del diente poseen una gran plasticidad que permite la migración fisiológica de los dientes y es debida a ésta plasticidad que son posibles los movimientos ortodónticos⁷.

Teóricamente se puede realizar un movimiento ortodóntico sin causar daño tisular utilizando una fuerza muy pequeña equivalente a las fuerzas fisiológicas que determinan la posición dentaria; bajo estas

circunstancias existe una diferenciación de osteoclastos, que reabsorben la pared del hueso en el lado de presión (hacia donde se dirige el diente), se remodelan las fibras colágenas del ligamento para acomodar la nueva posición del diente y en el lado de tensión se depositan nuevas capas óseas, sin existir cambios en la estructura dentaria. La migración fisiológica de los dientes y el movimiento ortodóntico tienen las mismas bases biológicas.

Desafortunadamente las fuerzas ortodónticas difícilmente reproducen ésta situación, en realidad por lo general la terapia implica cierto daño tisular⁴⁹, por lo que algunos autores refieren en broma que el movimiento ortodóntico de los dientes es un proceso patológico del cual se recuperan los tejidos o definen el proceso ortodóntico como un trauma controlado a las estructuras de soporte del diente⁴⁹.

Sin embargo Schwarz propone que para conseguir los máximos efectos biológicos de las fuerzas ortodónticas no se deberá ocluir la corriente circulatoria; para que una fuerza ortodóntica no resulte lesiva no deberá sobrepasar la presión capilar intraperiodontal que oscila entre 20-26 gr/cm⁴⁹. La fuerza ortodóntica teóricamente óptima para cualquier movimiento dentario determinado, es la que inicia la máxima respuesta tisular sin dolor o reabsorción radicular y mantiene la salud del ligamento periodontal durante el movimiento del diente⁵⁰.

Para que se produzca un movimiento dentario cuando aplicamos una fuerza ortodóntica debe existir una reabsorción ósea. Esta fuerza debe vencer una doble resistencia; en primer lugar la resistencia del ligamento periodontal y en segundo lugar la resistencia que ofrecen los huesos maxilares⁴⁹.

7.2 MEDIADORES DE LA REMODELACION OSEA DURANTE EL MOVIMIENTO ORTODONTICO

La aplicación de una fuerza ortodóntica provoca una perturbación de las células del ligamento periodontal así como una lesión celular liberándose una variedad de mediadores inflamatorios como la Serotonina, Bradiquinina, Histamina, Leucotrienos, Prostaglandinas, Interleucina 1 y otras Citocinas ⁵¹. La aplicación de una fuerza ortodóntica produce una reacción inflamatoria ⁵².

Las células óseas, fibroblastos, en si las células del ligamento periodontal responden al stress mecánico aumentando su producción de PGE, siendo ésta producción incrementada por la estimulación de citocinas ^{52,53}.

A su vez se elevan los niveles de AMPc (adenosin monofosfato cíclico), ésta elevación se da por estimulación del ión calcio y otras enzimas de la membrana celular que son componentes que median los efectos de los estímulos extracelulares, el AMPc es considerado como un segundo mensajero, una molécula que convierte el efecto de la membrana a una respuesta celular, así como también está implicado como substancia intermediaria en la acción de muchas hormonas y substancias ⁵⁴.

Los cambios en los niveles de AMPc son producidos en respuesta a fuerzas mecánicas o en parte al proceso inflamatorio producido por el tratamiento. Alrededor de un diente tratado ortodónticamente se encuentran niveles elevados de AMPc ⁴⁰.

Algunos mediadores inflamatorios interactúan con las células óseas; la reabsorción ósea es un fenómeno celular en que los osteoclastos remueven las substancias calcificadas del hueso ⁵⁵; en un principio se pensaba que la reabsorción ósea era mediada solamente por las prostaglandinas, sin embargo en la actualidad se sabe que no son las únicas substancias que intervienen en este proceso, si bien las más importantes ^{51,56}. Su papel

FALTA PAGINA

No.

72

macrófagos, estimulan la fagocitosis por parte de estos así como también la liberación de Calcio a partir del hueso *in vitro* ^{55,59}.

El mecanismo exacto por el cual las prostaglandinas estimulan la reabsorción ósea no es conocida ^{54,59}.

Ha sido demostrada que las PGE₂ y PGI₂ activan osteoclastos ya existentes e inician la proliferación y diferenciación de células precursoras de osteoclastos. Además se postula que actúan sobre otras células como los osteoblastos a liberar factores que originan que las células progenitoras de osteoclastos se diferencien a osteoclastos ⁵⁹.

Chambers observó que las PGE así como la calcitonina inducen la contracción de osteoclastos dando como resultado la supresión de la reabsorción ósea, por lo tanto la potente actividad de las PGE en la reabsorción ósea no puede ser por acción directa ^{59,60}, además por que los osteoclastos no tienen receptores para las PGE, Hormona Paratiroidea o Vitamina D mientras los osteoblastos si poseen receptores ⁵⁵.

La Interleucina 1 y el Factor de necrosis tumoral (citocinas) son potentes modificadores de la respuesta biológica teniendo gran variedad de actividades biológicas (producción de fiebre y prostaglandinas, lipólisis, reabsorción ósea, entre otras) ⁶⁰ y un papel central en la respuesta inflamatoria (Dinarello, 1984; Le y Vilcek, 1987) ⁵³, aunque son diferentes moléculas que se unen a diferentes receptores. Ambas sustancias estimulan la reabsorción ósea *in vitro* (Stashenko et al, 1987), estimulan la proliferación osteoblástica (Gowen, Wood y Russell, 1985) e inhiben la formación ósea *in vitro* ⁵². Estas sustancias inducen la producción de PGE (Ngan et al. 1988) y colagenasa por los fibroblastos (Prostletwaite, Lachman y Kang, 1986) ⁵³, individualmente pero juntas poseen un efecto sinérgico en la producción de prostaglandinas para la reabsorción ósea.

En experimentos con ratas estas citocinas estimulan a células parecidas a los osteoblastos humanos a producir PGE₂ y un factor denominado EACM (estimulador de la actividad de las colonias de macrófagos) que es un factor de crecimiento que estimula la formación de macrófagos, puede reclutar precursores osteoclasticos así como estimular a los macrófagos a producir Interleucina 1. Este fenómeno posiblemente también sucede en los humanos⁶⁰. Parte de la producción de prostaglandinas originada por la inducción de una fuerza ortodóntica es modulada por la Interleucina 1 y el Factor de necrosis tumoral⁶².

Las investigaciones de Grabe et al. indican que la Interleucina 1 estimula la síntesis de prostaglandinas y que al existir altos niveles de PGE₂, por medio de un proceso de retroalimentación los niveles de Interleucina 1 disminuyen, al observar que a los 14 días de iniciada una fuerza ortodóntica solo los osteoclastos y células mononucleadas en los sitios de reabsorción eran positivos a la Interleucina 1⁶². El grado de potencia de las citocinas para la producción de PGE₂ es la siguiente:

I-1 β > I-1 α , > factor de necrosis tumoral α ⁶³.

El mecanismo en que las citocinas estimulan la síntesis de PGE₂ no es clara. Se postula que la Interleucina 1 estimula la síntesis de PGE₂ por medio de la hidrólisis de fosfolípidos de la membrana por fosfolipasas específicas que liberan un sustrato de ácido araquidónico, el cual por medio de la actividad de la ciclooxigenasa es transformada en PGE₂.

El Factor de necrosis tumoral estimula la reabsorción ósea indirectamente vía células osteoblásticas; se propone un esquema hipotético de su mecanismo de acción sobre el hueso. Los agentes productores de la inflamación (entre ellos el Factor de necrosis tumoral) estimulan a una célula A (probablemente osteoblastos) a producir grandes cantidades de PGE₂, ésta PGE₂ se difunde en el medio para estimular a una célula B (célula

indefinida, probablemente subtipos de osteoblastos) a secretar mediadores de la reabsorción ósea que activan a los osteoclastos ⁶¹.

Saito experimentó la administración de citocinas en combinación a fibroblastos del ligamento periodontal *in vitro* obteniendo resultados sinérgicos, aditivos o supresivos (dependiendo del tiempo de incubación) en la síntesis de PGE por los fibroblastos. El sinergismo fue debido quizás a una interacción entre los diferentes tipos de receptores que tienen una ruta común para la producción de PGE, el aditivo fue debido quizás a la suma de efectos por los diferentes receptores de cada citocina y el supresivo fue debido quizás por la internalización de los receptores ⁵⁷. Nuevas investigaciones se necesitan realizar para comprender mejor las interacciones entre las diferentes citocinas durante la terapia ortodóntica.

7.2.2. HORMONA PARATIROIDEA Y VITAMINA D

Las células osteoblásticas y los osteocitos tienen receptores para la **Hormona Paratiroidea (PTH)** y metabolitos de la **Vitamina D** pero los osteoclastos no ⁵⁵. Se ha postulado que estas células también intervienen en el reclutamiento de osteoclastos para la reabsorción ósea ^{16,53}.

El ser humano posee glándulas paratiroideas, estas se encuentran por detrás de cada uno de los polos superior e inferior de la glándula tiroides. Cada glándula mide 6mm de largo, 3mm de ancho y 2mm de espesor, pareciendo tejido graso de color castaño.

Cada glándula posee dos tipos de células:

- 1.-**Células principales:** que secretan hormona paratiroidea.
- 2.-**Células oxifilas:** cuya función no es clara.

Esta HPT interviene en el metabolismo del Fosfato y Calcio:

- 1.-Produce reabsorción de Calcio y Fosfato a partir del hueso.*
- 2.-Disminuye la excreción de Calcio por el riñon y aumenta la excreción renal del Fosfato.*

La HPT tiene dos tipos de acciones diferentes sobre el hueso:

Acción rápida; *se desarrolla en minutos y consiste en la activación de las células óseas ya formadas para promover la absorción de iones.*

Al inyectar HPT se elevan las concentraciones de Calcio en sangre en un plazo de minutos. La HPT produce reabsorción de sales óseas desde la matriz ósea en la vecindad de los osteocitos a lo largo de la superficie ósea. Como se mencionó anteriormente los osteocitos se encuentran formando un sistema de células interconectadas a través de la totalidad del hueso, excepto en áreas vecinas a los osteoclastos y también se encuentran interconectados con los osteoblastos de la superficie.

Se postula que existe un sistema osteocítico de membrana el cual proporciona una membrana permeable que separa al hueso en sí del líquido intracelular; a su vez, entre la membrana osteocítica y el hueso se encuentra una pequeña cantidad de líquido llamado líquido óseo.

La membrana osteocítica bombea iones de calcio del líquido óseo al extracelular, quedando una concentración de ión de Calcio en el líquido óseo de solo un tercio de la del líquido extracelular.

La HPT puede activar energicamente la bomba de Calcio causando una eliminación rápida de sales de Fosfato Cálcico a partir de los cristales óseos amorfos que se encuentran cerca de las superficies adyacentes al líquido óseo. Al activar la bomba osteocítica en exceso, la concentración de Calcio en el líquido óseo cae a valores incluso más bajos y se produce la absorción de sales de Fosfato Cálcico del hueso. A este proceso se le denomina

osteolisis y se produce sin reabsorción de matriz ósea. Al inactivarse la bomba, la concentración del líquido óseo se eleva depositándose sales de Fosfato Cálcico en la matriz.

La HPT estimula la bomba, aumenta la permeabilidad de la membrana osteocítica al Calcio del lado del líquido óseo, para posteriormente transferir los iones de Calcio al líquido extracelular.

Acción lenta; ésta dura varios días e incluso semanas, y se da por medio de la activación de osteoclastos. Los osteoclastos no poseen receptores de membrana para ésta hormona, de hecho se cree que los osteoblastos y osteocitos envían una señal secundaria pero desconocida a los osteoclastos, activándolos para funcionar.

La activación del sistema osteoclástico consiste en dos etapas:

1.-Activación inmediata de los osteoclastos.

2.-Formación de nuevos osteoclastos.

La reabsorción osteoclástica del hueso causa secundariamente la actividad osteoblástica¹⁶.

También se ha sugerido que la HPT actúa sobre una célula diana intermedia que manda una segunda señal al osteoclasto para causar la remodelación ósea. Además esta hormona puede actuar sinérgicamente con la Interleucina 1 para estimular la reabsorción ósea (Dewhirst et al, 1987), en si la HPT por si sola estimula la síntesis de PGE mediante la liberación de ácido araquidónico al activar la fosfolipasa A₂, (enzima dependiente de Calcio) el cual es convertido en PGE por la ciclooxigenasa¹⁷.

Durante el movimiento ortodóntico la HPT no es la piedra angular para producir la remodelación ósea, ésta hormona interviene, pero de una manera mínima, ya sea estimulando la síntesis de PGE o por medio de su acción lenta sobre el hueso. Su participación en la remodelación ósea producida por una fuerza ortodóntica es mínima, debido a que cualquier estado que provoque aumento de la concentración del ión de Calcio, como puede

ser la ingesta alta de Calcio y Vitamina D, la reabsorción ósea excesiva por factores distintos a ella, como el causado por el movimiento ortodóntico disminuye la actividad de las glándulas paratiroideas ¹⁶.

La Vitamina D posee efectos importantes sobre el remodelado óseo, es decir en la reabsorción y formación ósea, cuando se encuentra en grandes cantidades provoca reabsorción ósea como lo hace la *1,25(OH)₂D₃* y en cantidades menores fomenta la calcificación ósea ¹⁶.

7.2.3 ADENOSIN MONOFOSFATO CICLICO (AMPc)

Davitovitch reportó elevación de los niveles de AMPc en el hueso adyacente de dientes tratados ortodónticamente en gatos, así como Suito observó que los fibroblastos que sufren stress mecánico aumentan su producción de AMPc ⁵⁷. La inducción mecánica de PGE también estimula la síntesis de AMPc por las células óseas, las fuerzas ortodónticas originan una fluctuación del AMPc y Ca⁺⁺ que están involucrados en la inducción de osteoclastos durante la reabsorción ósea ⁵⁴. También se ha postulado que el AMPc estimula la reabsorción ósea al incrementar la actividad osteoclástica, así como por ser el encargado de la secreción de enzimas y ácidos para la reabsorción ósea. Un segundo efecto que se produce por la elevación de los niveles de AMPc es el aumento de la actividad de la colagenasa, importante en la reabsorción ósea ^{16,10}.

Cambios en los niveles de AMPc han sido relacionados con alteración en la proliferación, diferenciación y activación celular. El mecanismo de acción exacto de los efectos en que interviene como mediador el AMPc no es claro. Es posible que las células óseas y sus precursores respondan a los cambios de AMPc por medio de proliferación; el resultado es un incremento en el número de células involucradas en la reabsorción y/o formación ósea.

7.2.4 FACTOR DE ACTIVACIÓN OSTEOCLÁSTICO

El daño celular generado por la fuerza ortodóntica desarrolla una respuesta inflamatoria con presencia de linfocitos, monocitos y macrófagos que invaden el tejido inflamado. Los linfocitos activados sintetizan una linfocina especial, que es un Factor de activación osteoclástico que directamente estimula la reabsorción ósea, además secretan moléculas quimiotácticas para los macrófagos y estimula su liberación de colagenasa y PGE nueva. Es importante mencionar que el factor de activación osteoclástico solo es producido por linfocitos en presencia de PGE. Todas estas células contribuyen a la liberación de PGE y a la secreción de enzimas hidrolíticas^{27,40}.

Como se ha mencionado son varias las sustancias que intervienen en el proceso de remodelación ósea, sin embargo las más importantes son las PGE.

Estudios realizados por Yamasaki et al. han demostrado que la administración local de PGE casi duplican el rango del movimiento ortodóntico con la ausencia de efectos secundarios ya sea macroscópicos, radiológicos o locales. Este acontecimiento lo motivo a otros estudios descubriendo que la administración sistémica de PGE es más efectiva para incrementar el rango de movimiento dental al inducir una fuerza ortodóntica en animales^{44,62,63}.

7.3 FORMACIÓN ÓSEA INDUCIDA POR PGE.

Muchos estudios han demostrado la relación entre las prostaglandinas y la reabsorción ósea, pero existen nuevos reportes que indican que las prostaglandinas pueden inducir la formación ósea y no la reabsorción, por lo que se han postulado varios modelos acerca de este fenómeno (Chyun y Raisz, 1984). In

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

vitro se ha demostrado que a ciertas dosis hay estimulación osteoblástica (Feyen et al., 1985) e *in vivo* (Jee et al., 1984), (Shifi y Norridin, 1986)^{22,64}.

Hans Jorgensen reportó un caso de una niña que padecía un defecto cardíaco congénito a la cual se le administraba sistémicamente PGE_2 para la prevención de la oclusión de los ductos arteriales. A los 50 días se observó hiperosteosis en el Húmero, Ulna y Fibula; a los 75 días se operó el corazón y a los 82 días se suspendió el tratamiento con PGE_2 . La niña falleció a los 144 días, realizándose un estudio histológico de las zonas con hiperosteosis observándose un proceso de regresión. Veda también reporto casos de hiperosteosis cortical al administrar a largo plazo PGE_2 en niños con enfermedades cardíacas congénitas.

Parece ser que el tratamiento sistémico de PGE_2 estimula la formación ósea en la superficie externa de las corticales dando como resultado la hiperosteosis y al discontinuar el tratamiento los cambios son reversibles. Esto puede explicarse posiblemente que los niños con defectos cardíacos congénitos que tienen un flujo sanguíneo pulmonar deficiente, al no existir un buen filtrado de la sangre ocasiona que la PGE produzca efectos sistémicos ya que las prostaglandinas son rápidamente inactivadas en los pulmones en un sujeto normal⁶⁴.

Por lo tanto podemos sugerir que la formación ósea se produce en sujetos con enfermedades cardíacas congénitas a los que se les administra sistémicamente PGE_2 . Y que la inducción de la formación ósea por los osteoblastos al administrar localmente PGE_2 en los experimentos de Jee et al., Feyen et al. y de Shifi y Norridin se da por que no existía infiltrado inflamatorio en los tejidos estudiados; mientras que la duplicación del rango del movimiento ortodóntico al administrar local y sistémicamente PGE_2 en los experimentos de Yamasaki, se da en primera por que los sujetos de estudio eran sanos y además los tejidos estudiados sufrían un proceso inflamatorio originado por la inducción de una fuerza ortodóntica. Sin embargo se requieren más estudios para establecer muchas incógnitas.



Una fuerza ortodántica genera en los tejidos circundantes del diente una zona de presión que corresponde hacia donde se está movilizandoo el diente y una zona de tensión del lado opuesto.

En la zona de presión, se presenta una vasculitis, se reduce la circulación sanguínea y la permeabilidad vascular aumenta, así como existe una ruptura de vasos sanguíneos dando como resultado hemorragia y trombosis ^{6,49,65}. Las células osteoprogenitoras se diferencian en células especializadas -osteoclastos- responsables de la reabsorción ósea, según Frost un solo osteoclasto puede reabsorber el hueso generado por 100 o más osteoblastos ⁴⁹, el sistema vascular también proporciona células mesenquimatosas indiferenciadas que también se diferencian en células osteoprogenitoras ⁵⁰. Si la magnitud de la fuerza se halla entre ciertos límites que permiten el mantenimiento de las células del ligamento así como su actividad y no se llega a bloquear totalmente la irrigación sanguínea, se incrementa la proliferación celular en las zonas de tensión y presión a las 12 horas de iniciada la fuerza, a las 4 horas los osteoclastos aparecen en la zona del ligamento que experimenta presión llevando a cabo una reabsorción ósea socavante sobre la pared alveolar y a las 36 horas en la zona de tensión aparecen osteoblastos en la superficie del hueso alveolar que experimenta tensión, alcanzando el máximo de densidad de población celular de estos a las 70 horas.

La fuente de osteoblastos son:

- 1.-Los que ya poblaban el ligamento periodontal.*
- 2.-Los originados de la diferenciación de células osteoprogenitoras presentes en el periodonto.*
- 3.-Los originados a partir de las células mesenquimatosas indiferenciadas provenientes de la corriente sanguínea.*

«Después de 2-4 días una banda osteoide aparece en la zona de tensión que significa que la nueva aposición ósea ha comenzado, en su superficie se puede observar una hilera ininterrumpida de osteoblastos, pasando entre ellas las fibras del ligamento estiradas que después serán embebidas en el hueso. A este tipo de reabsorción ósea se le denomina **reabsorción ósea directa** ^{7,10,43,49,65}.

«Durante el movimiento ortodóntico las fibras de Sharpey pueden ser rotas, para posteriormente ser regeneradas, reinsertadas o pueden permanecer intactas durante el remodelado óseo.

La ruptura de las fibras periodontales especialmente en la zona de reabsorción activa, es llevada a cabo por fibroblastos por medio de fagocitosis, digestión intracelular y acción de la colagenasa y otras enzimas degradativas ¹⁰.

«Del lado de tensión en primer lugar las fibras colágenas sufren una tensión, por la tracción que se genera al separarse la raíz del hueso, esto estimula la actividad osteoblástica. Los fibroblastos se alinean a lo largo de las líneas de tensión 30-50 horas después de iniciada la fuerza, se incrementa drásticamente la densidad celular principalmente de osteoblastos y fibroblastos ¹⁰.

Kraw y Enlow proponen el mecanismo de reinsertación de las fibras en el lado de tensión de la siguiente manera:

“Las fibras del lado óseo se convertirán en fibras de la matriz colágena del nuevo hueso, las fibras intermedias del periodonto original serán las fibras del lado óseo, por último, todas las fibras periodontales neoformadas por la actividad proliferativa del fibroblasto darán lugar al plexo intermedio que conectará las fibras procedentes del hueso con las procedentes del cemento radicular” ^{10,49}. La matriz osteoide depositada se calcifica posteriormente dando como resultado hueso.

Si la magnitud de la fuerza es demasiado intensa se produce una oclusión vascular por lo que el ligamento periodontal se hialiniza (término utilizado en la microscopía óptica que describe al ligamento periodontal como comprimido, degenerado y acelular), esta fuerza puede producir necrosis del ligamento periodontal incluyendo células, fibras y vasos. La necrosis es iniciada a las 2 horas de aplicada la fuerza y es irreversible, la circulación se estanca con solo 30 minutos de aplicación de la fuerza, 2 horas después los cambios severos han ocurrido y todas las células mueren. Durante este periodo al no existir células presentes no existe un remodelado óseo; la duración de esta etapa de hialinización se encuentran en relación directa con la magnitud de la fuerza utilizada, por lo que a fuerzas más intensas existen zonas más grandes hialinizadas, periodos de reparación más largos y un movimiento dental más lento.

*Las áreas óseas adyacentes a las zonas necróticas del ligamento periodontal no pueden ser reabsorbidas directamente, la reabsorción ósea se realiza en los espacios medulares del hueso de soporte adyacente, los osteoclastos reabsorben el hueso abriendo un camino hacia el ligamento periodontal hialinizado (reabsorción retrograda) para que células vitales proliferen en la zona de presión, así como para eliminar las células muertas. A este tipo de reabsorción se le denomina **reabsorción ósea indirecta**, al repoblarse el ligamento periodontal los osteoclastos reabsorben el hueso de forma directa y se reinicia el movimiento dental^{7,10,40,43,49,63}.*

Simultáneamente se remodela la colágena por los fibroblastos recién llegados, el nuevo ligamento periodontal se reconstruye gracias a su actividad proliferativa, creando nuevas fibrillas que facilitan la unión de los haces procedentes del cemento radicular con los haces procedentes del hueso alveolar, explicándose la capacidad del diente para reinsertarse en el hueso^{7,49}.

7.4.1 FACTOR DE ACOPLAMIENTO

Recientemente se ha sugerido que la reabsorción y aposición ósea están sincronizadas por un factor producido por el osteoblasto llamado **Factor de acoplamiento**, que provee de un mecanismo para que la formación de una red ósea iguale la reabsorción ósea. Este factor podría explicar que ambos, la reabsorción ósea y la aposición ósea ocurran en áreas de presión y tensión pero en forma inversa, por lo tanto manteniendo el grosor del hueso alveolar^{40,43,44}.

7.4.2 RESPUESTA PIEZOELECTRICA

Visto desde otro punto de vista Baumrind y Grimm demostraron que la fuerza ortodóntica ocasiona una deflexión del hueso alveolar y que ésta fuerza origina cambios consecuentes en el ligamento periodontal^{66,67}. El stress mecánico iniciado por la fuerza ortodóntica induce un cambio en la polarización eléctrica referida como **respuesta piezoeléctrica**^{64,69}.

Se cree que la respuesta primaria a la fuerza ortodóntica es la generación de una polarización bioeléctrica tisular en respuesta al doblaje óseo. Las áreas eléctricamente neutras o positivas promueven la actividad osteoclástica y las zonas electronegativas promueven la actividad osteoblástica^{70,71}.

No está claramente establecido que los efectos de la respuesta piezoeléctrica estimulen la síntesis de PGE u otro fenómeno involucrado, sin embargo puede ser que la estimulación eléctrica estimule la síntesis de PGE⁴⁰.

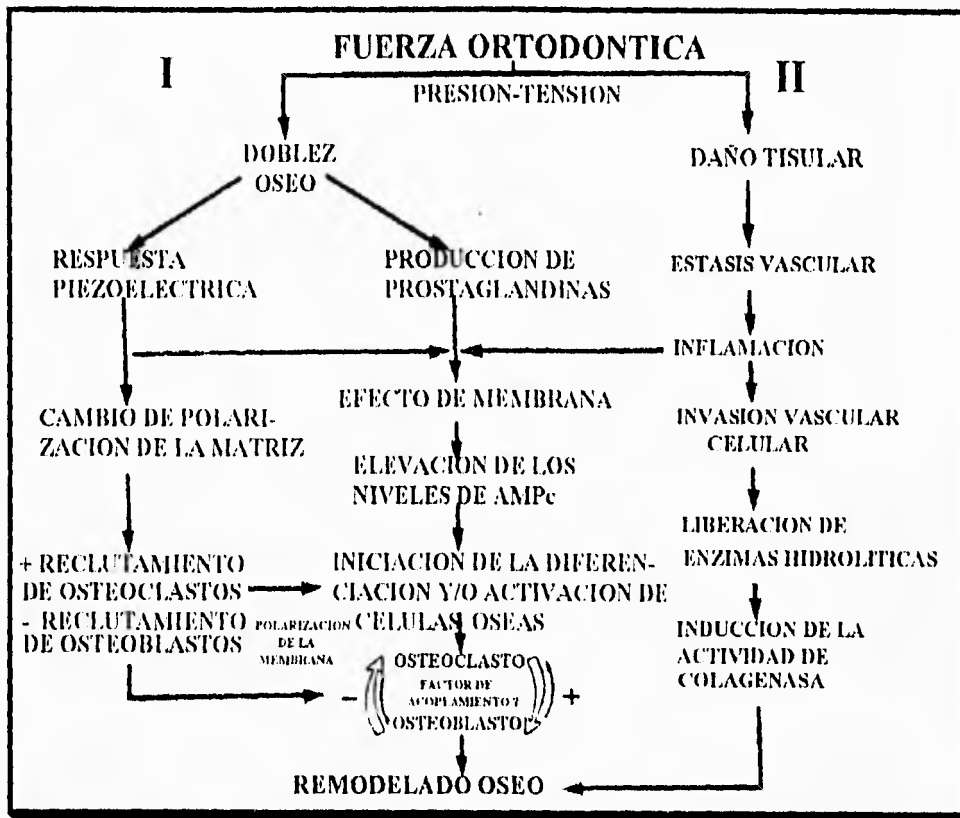


Figura 31. Posible papel de las Prostaglandinas E en la estimulación del dolor y Movimiento Ortodóntico. (Figura modificada del artículo de Ngan, P., Wilson, S. The Effect of Ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing Orthodontic Treatment. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 1994; 106: 88-95).

7.5 REABSORCIÓN DENTAL

El movimiento dentario es posible debido a la mayor resistencia del cemento contra el hueso reabsorbido ya que si se reabsorbieran de igual manera se reabsorbería gran parte de la raíz dental al realizarse el movimiento ortodóntico, sin embargo a los dientes que se les aplica una fuerza ortodóntica sufren cierto grado de reabsorción de la raíz, que al existir una presión excesiva la reabsorción de cemento va acompañada de

reabsorción de dentina la cual puede ser observada en forma de lagunas creadas por los odontoclastos que son reparados mediante la formación de nuevo cemento por los cementoblastos ^{7,13}.

Investigaciones previas indican que la reabsorción apical que ocurre durante el tratamiento ortodóntico es un problema multifactorial asociado con las características del paciente así como factores pertenecientes al tratamiento ⁷².

La reabsorción radicular puede ocurrir de dos maneras:

La primera forma de reabsorción se lleva a cabo en la superficie lateral, alrededor de las porciones donde se ha necrosado el ligamento periodontal, se observan lagunas de zonas de reabsorción de 6 micrometros aproximadamente de diámetro pero más tarde se unen formando zonas de reabsorción de varios milímetros. La reabsorción radicular por lo general se localiza cerca de las lagunas de Howship. Algunos meses después de completado el tratamiento ortodóntico las lagunas se llenan de cemento celular para posteriormente ser cubierto por cemento acelular.

Durante esta fase una banda cementoide junto con los cementoclastos pueden ser observados en la superficie de la laguna de reabsorción así como el nuevo cemento siendo depositado.

En un principio no hay fibras del ligamento embebidas en el nuevo cemento, pero en una fase posterior al depositarse el cemento acelular ocurre la inserción de las nuevas fibras. Si se restablece totalmente la continuidad de la raíz del diente se denomina **reparación anatómica**. Y si las lagunas de reabsorción son parcialmente llenadas y las fibras del ligamento se insertan en las depresiones de la raíz y el grosor óseo aumenta para restablecer el grosor del ligamento se denomina **reparación funcional**.

La segunda forma de reabsorción se lleva a cabo en el ápice, observándose radiográficamente la raíz corta y redonda. Al necrosarse el ligamento periodontal el cemento y la dentina son sujetos a reabsorción con reparación anatómica o funcional⁷⁰.

Es importante mencionar que la reabsorción puede ocurrir independientemente de que el diente sea vital, tenga obliteración pulpar o algún tratamiento endodóntico⁷². Existen estudios en que se establece que un diente tratado endodónticamente corre menor riesgo de reabsorción radicular⁷³, otros establecen que corre mayor riesgo⁷⁴, y otros establecen no encontrar diferencias significativas en el grado de reabsorción dental entre un diente tratado endodónticamente y uno vital⁷⁵.

2.6. TEJIDO PULPAR FRENTE A LA FUERZA ORTODONTICA

La aplicación de una fuerza ortodóntica también tiene efectos sobre el tejido pulpar. Investigaciones han demostrado que las reacciones pulpares difieren de acuerdo a la edad del sujeto y al tamaño del foramen apical^{76,77}.

Estudios realizados por Oppenheim⁷⁸, Butcher y Taylor⁷⁶ observaron degeneración reversible, irreversible y necrosis del tejido pulpar dependiendo de la fuerza utilizada durante el tratamiento ortodóntico⁷⁷.

Principalmente se observan disturbios en la circulación del tejido pulpar, estos son: el aumento en el número y tamaño de los vasos, congestión vascular y edema^{7,79}. Debido a estos disturbios en la circulación sanguínea se originan los cambios pulpares antes mencionados.

Estudios han demostrado que al aplicar una fuerza ortodóntica se produce una depresión de oxígeno, postulándose que ésta es la causa principal de la degeneración odontoblástica que se observa durante un tratamiento ortodóntico.

Se sabe de la gran capacidad reparativa del tejido pulpar, los cambios en la circulación sanguínea son de una limitada significancia clínica, mientras la fuerza aplicada no sea demasiado intensa, sin embargo si se aplica una fuerza muy intensa se pueden generar cambios irreversibles e incluso la necrosis del tejido pulpar⁷⁹.

En un principio se pensaba que la aplicación de una fuerza ortodóntica estimulaba a los odontoblastos a formar dentina secundaria sin embargo en la actualidad se acepta más el hecho de que el estrechamiento del canal pulpar es debido al proceso normal de envejecimiento más que como respuesta al tratamiento ortodóntico.

LA RECUPERACION DE LOS TEJIDOS

Existen varios estudios enfocados a la recuperación de los tejidos circundantes a un diente al que se le ha aplicado una fuerza ortodóntica, su principal objetivo ha sido establecer como se lleva acabo la recuperación de las lesiones periodontales originadas por el tratamiento ortodóntico. Estos estudios indican que las lesiones originadas son reemplazadas por tejido normal y es entonces cuando el proceso de reparación es terminado, sin embargo otras investigaciones señalan que algunas lesiones se presentan tiempo después de que la fuerza ortodóntica ha sido descontinuada.

No está perfectamente establecido, si estas lesiones (por ejemplo: la reabsorción dental) son continuación directa del proceso iniciado por la carga, o si son nuevas lesiones formadas durante el periodo de convalecencia⁸⁰.

Basandonos en los estudios que indican que el remodelado óseo es iniciado por una fuerza mecánica continua por algún tiempo después de haber sido retirada la fuerza, decimos, que este proceso de remodelado puede causar nuevas lesiones dentales y periodontales.

Esencialmente, el reajuste del hueso alveolar durante la recuperación es directamente dirigido a ampliar el espacio periodontal previamente comprimido y llenado óseo del área expandida por la tensión.

Steigman et al. observaron que en ratas sacrificadas varias semanas después de retirado un aditamento ortodóntico se encuentra:

- 1.-El órgano del esmalte dañado.*
- 2.-Reabsorción de la dentina en todas sus caras (aún después de 4-6 semanas de haberse cesado la fuerza ortodóntica, se encontraron nuevas zonas de reabsorción dental).*
- 3.-Nuevas zonas hialinizadas en el tercio apical del ligamento periodontal en conjunción de reabsorción dental u ósea.*
- 4.-Un gran número de células inflamatorias en el ligamento periodontal.*

Steigman et al. encontraron que los aspectos más importantes después de descontinuada la fuerza ortodóntica son:

- 1.-Un remodelado óseo vigoroso y continuo.*
- 2.-La aparición de nuevas lesiones periodontales durante el remodelado del hueso alveolar.*

También afirman que el remodelado óseo tiende a continuar aún cuando la fuerza ortodóntica ha sido retirada ^{43,40}.

Podemos concluir basándonos en estudios con ratas que al descontinuar una fuerza ortodóntica existe una reabsorción y aposición ósea continua alrededor del diente al que se le aplicó una fuerza ortodóntica, pero con una no muy clara direccionalidad. Existe una reducción gradual de la calidad del ligamento periodontal como resultado de la muerte celular, desorganización de las fibras, proliferación vascular y cambios en la matriz extracelular.

Todos los cambios sufridos por el ligamento periodontal originan que sea más sensible a estímulos pequeños, los cuales son capaces de originar un nuevo trauma poscarga sobre los tejidos, iniciándose entonces un nuevo ciclo de daño y recuperación. La recuperación tisular después de la aplicación de una fuerza ortodóntica es un proceso más largo y complicado de lo que se creía ⁴⁰.

7.8 EL PACIENTE ORTODONTICO DIFERENTE AL DOLOR

Cómo se ha mencionado al aplicarse una fuerza ortodóntica, se genera una reacción inflamatoria y por lo tanto dolor. El dolor originado al introducir un aparato ortodóntico o al ajustar uno, es una experiencia común entre los pacientes tratados ortodónticamente ^{51,52}. Se ha reportado que el miedo al dolor es un factor desalentador para los pacientes que buscan tratamiento ortodóntico ^{51,52}.

Los resultados de estudios demuestran que los niveles más altos de dolor son de 4-24 horas después de la inserción de un aparato ortodóntico o de ajustarlo. Ngan et al. encontraron que el grado de dolor tuvo sus niveles más elevados a las 24 horas disminuyendo gradualmente hacia los 7 días ⁵¹.

Por otro lado Jones et al. y otros autores afirman que los pacientes sufren de dolor severo a moderado en los primeros 8 días con su clímax de 2-3 días empezando a disminuir hacia el 5to y 6to día.

Burstone ha clasificado la respuesta dolorosa en 3 diferentes grados:

Dolor de 1er grado: *Producido por una fuerte presión, transmitida al diente con un instrumento por el Ortodoncista.*

Dolor de 2do grado: *Caracterizado por dolor o ligeras molestias del diente al rechinar o morder fuerte; el paciente mantiene la habilidad de masticar una dieta normal sin dificultad.*

Dolor de 3er grado: *El paciente sufre dolor espontáneo o es incapaz de masticar comida de consistencia normal*⁴¹.

En resumen el dolor ortodóntico inicial es un fenómeno multifactorial como cualquier respuesta dolorosa.

Como se ha observado antes, los factores psicológicos y emocionales juegan un papel importante^{41,43}. *El dolor puede ser una somatización de ansiedad o depresión*⁴⁴. *En esta situación, el dolor repetido puede ser un intento del paciente de manifestar sus sentimientos de ansiedad o depresión en un problema psicológico tangible*⁴².

*Teóricamente es posible suprimir las molestias originadas por el tratamiento ortodóntico al inhibir la respuesta inflamatoria normalmente observada después de la inserción de un aparato ortodóntico y/o sus ajustes; estas consideraciones sugirieron que la administración de un AAN/E pretratamiento suprimiría la instalación del dolor clínico normal resultante de la respuesta inflamatoria causada por el tratamiento ortodóntico. Clínicamente los pacientes tomarían varias dosis de un analgésico en un intento de aliviar el dolor que sería de 2-7 días*⁵¹.

*En la práctica clínica se usan dosis mínimas por 1-2 o más días dependiendo de la intensidad del dolor después de la activación de un aditamento ortodóntico para aliviar el dolor. Investigaciones antes mencionadas nos demuestran el gran papel de las prostaglandinas durante el remodelado óseo en el tratamiento ortodóntico*⁴⁵.

Los medicamentos comunmente utilizados para controlar el dolor asociado con el tratamiento ortodóntico inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y por lo tanto la síntesis de prostaglandinas. Esto repercute en el mecanismo (inflamación) que se está llevando a cabo para poder realizarse el movimiento dental, dando como resultado una disminución de la vasodilatación, edema, producción de colagenasa y principalmente se realiza una inhibición de la actividad osteoclástica ⁴⁶. Animales a los que se les ha administrado algún AINE durante un movimiento ortodóntico han demostrado disminución en la actividad osteoclástica así como una disminución en el rango del movimiento dental ^{52,57,58}.

Los AINE son inhibidores potentes y selectivos de la ciclooxigenasa, estos no inhiben la quimiotaxis, capacidad motora o fagocítica de los leucocitos polimorfo nucleares y su acumulación en sitios de inflamación. Los AINE no suprimen la respuesta inmunológica y esto es por que no inhiben a la lipooxigenasa y por lo tanto la formación de los metabolitos de esta ruta metabólica, por lo que la inflamación generada sería por esta ruta o por metabolitos de la ruta de la ciclooxigenasa ya formados con anterioridad debido a que los AINE inhiben la producción de prostaglandinas endógenas pero no interaccionan las ya formadas o las administradas exógenamente ^{51,55}. Los AINE no inhiben la remodelación ósea de los sistemas estimulados por agentes que no actúan por la vía mediada por las prostaglandinas ⁶¹.

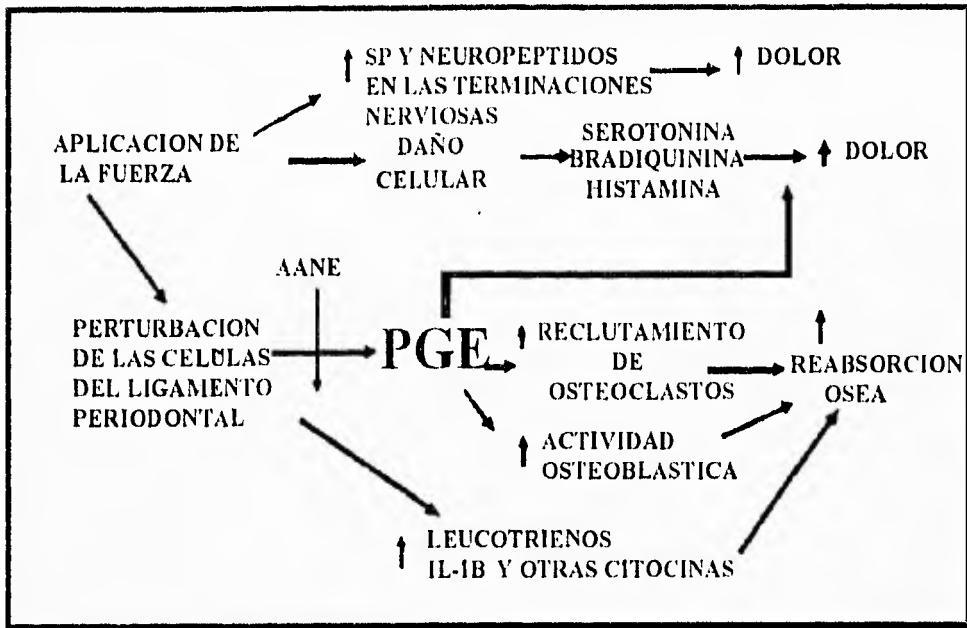


Figura 32. Diagrama que indica Dos posibles Rutas Biológicas generadas por la Fuerza Ortodóntica. La Ruta 1 representa lo que se cree es la respuesta biológica a la fuerza ortodóntica. La Ruta 2 representa un efecto secundario. (figura modificada del artículo de Mustafa, A.Y., Weeks-Dybvig, M. Orchestration of Tooth Movement. Am. J. Orthod. 1984; 83: 245-250).

El comprender mejor los efectos de los medicamentos durante el tratamiento ortodóntico, nos permitirá establecer un regimen farmacológico más efectivo y prudente durante la terapia ortodóntica ⁵².

III. MATERIALES Y METODOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la terapia ortodóntica se ha vuelto común, sin embargo los pacientes reportan dolor leve, moderado o fuerte dependiendo de su umbral, por lo que el especialista sugiere la administración de un analgésico (AANE), los cuales pueden inhibir o no la síntesis de prostaglandinas (mediadores químicos del dolor e inflamación).

JUSTIFICACION

Cuando se realizan movimientos ortodónticos se presentan una serie de cambios en los tejidos blandos y/o duros que no deben ser ignorados para evitar iatrogenias. El movimiento ortodóntico produce inflamación y dolor lo que provoca el uso indiscriminado de analgésicos sin prescripción médica, por lo que es necesario determinar la influencia de los AANE, utilizados para controlar la sintomatología que se presenta durante el tratamiento ortodóntico interfiriendo en el comportamiento biológico de los tejidos involucrados en el proceso.

HIPOTESIS

H0: El uso de los AANE beneficia la terapia ortodóntica sin afectar la citoarquitectura de los tejidos involucrados en el proceso ortodóntico, por lo tanto las dosis que se le administra al paciente será inócua durante y después del tratamiento ortodóntico.

Hi: El uso de los ANNE perjudica la terapia ortodóntica afectando la citoarquitectura de los tejidos involucrados en el proceso ortodóntico, por lo tanto las dosis que se le administra al paciente será nociva durante y después del tratamiento ortodóntico.

OBJETIVO GENERAL

Establecer los cambios citomorfológicos que presentan las células involucradas tanto de tejidos periodontales como de tejido pulpar al inducir un movimiento ortodóntico administrándose o no un ANNE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Establecer los cambios citomorfológicos de la pulpa dental, ligamento periodontal y hueso alveolar con o sin movimiento ortodóntico.*
- 2.-Establecer los cambios citomorfológicos de dichos tejidos a los 3, 5, 7, días de inducir un movimiento ortodóntico administrándose simultáneamente un ANNE.*
- 3.-Establecer los cambios citomorfológicos de dichos tejidos a los 3, 5, 7, días de inducir un movimiento ortodóntico sin la administración de un ANNE.*
- 4.-Determinar si la administración de un ANNE durante la terapia ortodóntica influye sobre la respuesta de los tejidos involucrados en ella.*
- 5.-Determinar cual de los dos ANNE utilizados en el estudio tiene mayor influencia en la respuesta de los tejidos.*

MATERIALES

EQUIPO

Histokjnette, microtómo, cuchillas, afilador de cuchillas, plancha, estufa, microscopio óptico, fotomicroscopio, refrigerador, batería para tinción, canastilla para tinción, tma de flotación, termómetro, dispensador de parafina, agitador magnético, descalcificador, aparato de agua desionizada, balanza analítica, báscula, computadora.

CRISTALERIA

Portaobjetos con pantalla, cubreobjetos, pipeta de 10ml, frascos con tapa rosca de 5 ml, vaso de precipitado de 250ml, vaso de precipitado de 100ml, probeta de 1000 ml, probeta de 500ml, matraz de 1000 ml, embudo, tubo de cristal.

ORTODONTICOS

Resorte cerrado de aleación Niquel-Titanio de .006 x .022 de pulgada (3M Unitek, Monrovia CA, USA), pinzas de How, pinzas de corte, kit de resina autopolimerizable para Ortodoncia (Mededental International Mc Allen Tx, USA).

QUIRURGICOS

Mesa quirúrgica (para uso veterinario), mango de bisturi #3, hojas para bisturi #15, pinzas de curación, pinzas de mosquito, pinzas con dientes de ratón, pinzas grandes, pinzas de campo, pinzas de corte, pinzas hemostáticas, porta-agujas Mathew, charola de instrumental, riñon metálico, cánula, portafilo, tijeras curvas, tijeras rectas, equipo de venoclisis, mariposas del #5.

SOLUCIONES Y REACTIVOS

Hematoxifina de Gill's (agua destilada, etilen glycol, hematoxifina anhidra, yodato de sodio, sulfato de aluminio, ácido acético glacial), Solución stock de Eosina (eosina soluble al agua, agua destilada, alcohol al 95%), Solución de Scott (agua corriente, sulfato de magnesio anhidro, bicarbonato de sodio), Etanol, Metanol, Xifol, Acido Nítrico al 5% químicamente puro, Parafina, Resina sintética, Alcohol al 96%, Paraformaldehído al 4%, Formalina al 10%, Solución salina fisiológica al 0.9%, Glutaraldehído, Agua desionizada, Gelatina bacteriológica.

MEDICAMENTOS

Hidrocloruro de Xilazina (Rompun, Bayer, México), Ketamina (Imalgen 1000, Rhone Merieux México), Clonixinato de Lisina (Dorixina, Siegfried Rhein, México), Ketorolaco Trometamina (Dofac, Syntex México).

VARIOS

Cápsulas de plástico, cápsulas de metal, navajas, hielo, ligas, algodón, gasas, jeringas para insulina de 1ml, jeringas desechables de 5ml y 20ml, cronómetro, platinas de metal, cassettes para incluir, pinceles, aplicadores de madera, lápiz carbón, lentes, cubrebocas, guantes de látex, bata, abrasivos para afilar cuchillas de microtómo, abrasivos para esmerilar la piedra de Arkansas del afilador de cuchillas de microtómo, cámara fotográfica, rollos de 36 exposiciones para impresión y diapositivas.

PROCEDIMIENTO

Se utilizaron 27 ratas de la cepa Long-Evans, machos, adultos, en el Bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología UNAM. 18 de las 27 ratas se dividieron en 3 Grupos Experimentales (GE) de 6 ratas cada uno; GE1 (Grupo que fué sacrificado al tercer día después de ser activado el resorte ortodóntico), GE2 (Grupo que fué sacrificado al quinto día después de ser activado el resorte ortodóntico), GE3 (Grupo que fué sacrificado al séptimo día después de ser activado el resorte ortodóntico). Estos a su vez se dividieron en dos subgrupos de 3 ratas cada uno; GE1C, GE2C, GE3C, (Grupo al que se le administró oralmente Clonixinato de Lisina 0.1mg) y GE1K, GE2K, GE3K, (Grupo al que se le administró oralmente Ketorolaco Trometamina 0.18mg).

Al grupo de las 9 ratas restantes se les denominó Grupo Control (GC), este grupo a su vez se dividió en 3 subgrupos de 3 ratas cada uno; GC1 (Grupo que fué sacrificado al tercer día después de ser activado el resorte

ortodóntico, sin la administración de analgésicos), GC2 (Grupo que fué sacrificado al quinto día después de ser activado el resorte ortodóntico, sin la administración de analgésicos), GC3 (Grupo que fué sacrificado al séptimo día después de ser activado el resorte ortodóntico, sin la administración de analgésicos).

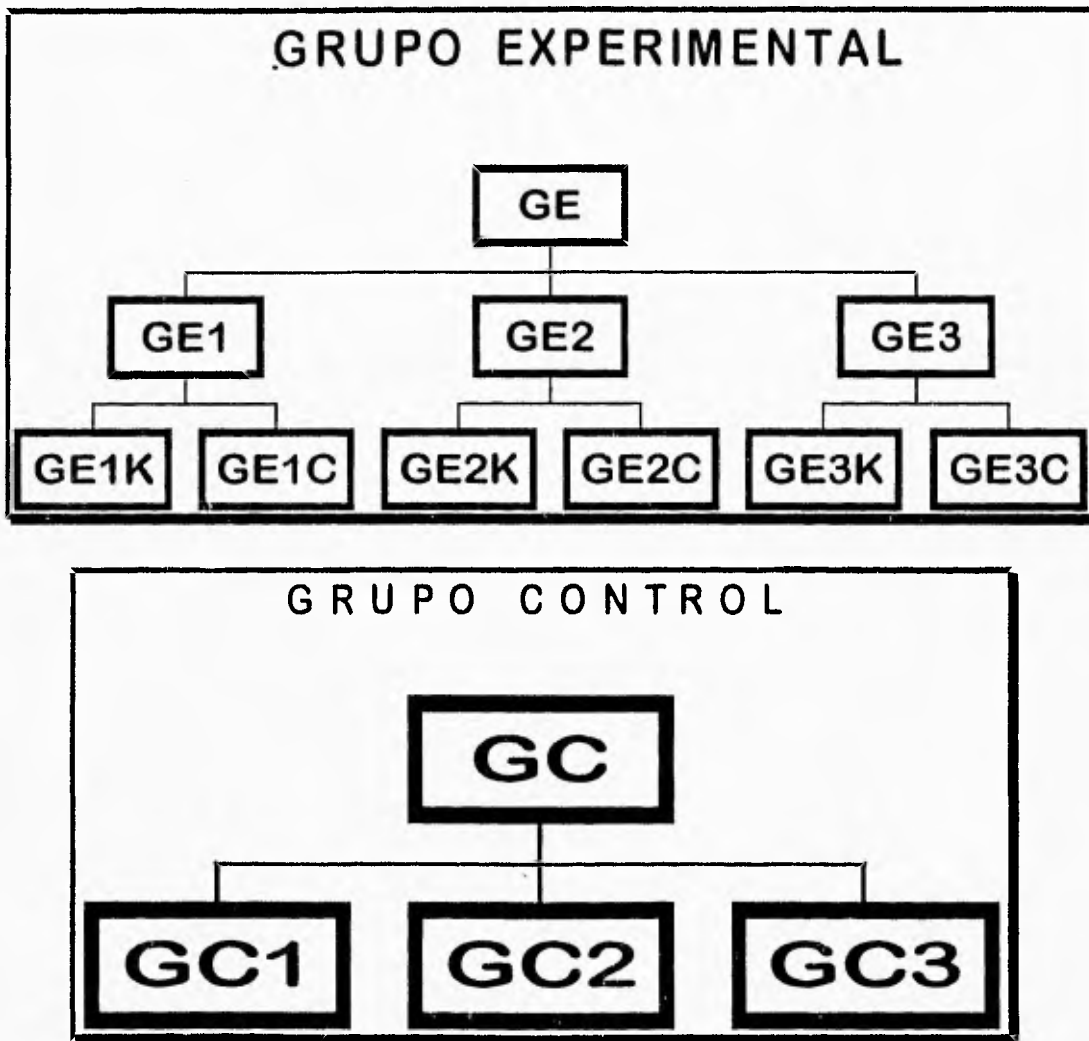


Figura 33. Diagrama que representa la Distribución tanto del Grupo Experimental, como del Grupo Control.

Cada subgrupo fue colocado en una jaula diferente la cual fue etiquetada. A cada una de las ratas de los grupos GE y GC ya sean 1, 2, o 3; dependiendo de la fecha indicada en el cronograma, se le pesó y se le administró 0.10ml de sedante Hidrocloruro de Xilazina (Rompun), para posteriormente administrarle 0.15ml de anestésico general Ketamina (Imalgén 1000).

Una vez anestesiada se colocó sobre la mesa quirúrgica (de uso veterinario), sujetándose por medio de ligas a cada una de sus extremidades; la apertura de su hocico fue controlada por medio de pinzas y su lengua por medio de pinzas hemostáticas retrayéndola hacia un costado con mucho cuidado para no causar asfixia.

Para inducir el movimiento ortodóntico se colocó un resorte cerrado de aleación Niquel-Titanio de .006 x .022 de pulgada con una longitud de 12 mm, para obtener una fuerza de 30 gr; este resorte se fijó por medio de un kit de resina autopolimerizable para Ortodoncia (Mededental International, Mc Allen Tx, USA) de la cara oclusal del primer molar superior derecho a la cara distal del incisivo superior derecho. Una vez fijado el aditamento ortodóntico se realizó la extracción del diente antagonista (primer molar inferior derecho) para evitar que se desprendiera el aditamento ortodóntico, utilizando a manera de forceps unas pinzas hemostáticas.

Posteriormente se colocó en una jaula de recuperación mientras se terminaba la acción del anestésico, una vez recuperada se le administró oralmente el analgésico dependiendo de su subgrupo. A las 24 hrs se volvió a administrar el analgésico y este procedimiento se continuó hasta completar los 3, 5, 7 días dependiendo del subgrupo al que pertenezca.

Al completar el periodo establecido de cada grupo cada rata fué perfundida con Paraformaldehído al 4% de la siguiente manera:

- 1.-Se realizó una incisión de nivel craneal hasta el tórax;*
- 2.-Se disecaron los músculos pectorales.*
- 3.-Se localizaron las venas yugulares y arterias carótidas.*
- 4.-Se ligaron las venas yugulares y las arterias carótidas para evitar el reflujo sanguíneo.*
- 5.-Se administró solución salina por medio de un aparato de venoclisis a través de las arterias carótidas y se seccionaron las dos venas yugulares para que se desangrara la rata, limpiando así todos los excesos de sangre en los tejidos por medio de la solución salina.*
- 6.-Se le administró por medio del aparato de venoclisis a través de las arterias carótidas Paraformaldehído al 4% para fijar los tejidos.*

Se cortó la cabeza y se eliminó todo tejido blando existente para dejar el cráneo limpio y este ser depositado en un frasco con Formalina al 10%. Se desmineralizó cada cráneo con Acido Nítrico al 5% de la siguiente manera:

- 1.-Se lavó durante 12 horas con agua corriente para eliminar la Formalina.*
- 2.-Se colocó durante 48 horas en un descalcificador con movimiento continuo con Acido Nítrico al 5%, cambiando la solución cada 24 horas.*
- 3.-Se lavó durante 12 horas con agua corriente para eliminar el Acido Nítrico al 5%.*

Posteriormente con una navaja se obtuvieron los incisivos superiores derechos con sus respectivos tejidos circundantes, una vez realizado este paso fueron procesados en el Laboratorio de Histopatología Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología UNAM de la siguiente manera:

1.-Se deshidrataron e infiltraron en parafina por medio del Histokjette; la deshidratación se llevo acabo por medio de alcoholes ascendentes, al 60%, 70%, 80%, 2 al 96%, 2 al 100%, alcohol-xilol, 2 xiloles durante 1 ½ hora cada uno para posteriormente ser infiltrados en parafina durante 4 horas.

2.-Se incluyeron en los cassettes para incluir.

3.-Se realizaron cortes de 5 micrometros con el microtómo.

4.-Se colocaron en la tina de flotación a una temperatura de 50-52°C, y se pescaron los cortes con el portaobjetos, se dejaron escurrir y se colocaron en la plancha a una temperatura mayor del punto de fusión de la parafina (56-58°C) durante 15-20 minutos para que los cortes se adhedieran al portaobjetos.

5.-Se desparafinaron en 2 xiloles durante 10 minutos en cada uno.

6.-Se hidrataron en alcoholes descendentes, alcohol-xilol, 2 al 100%, 2 al 96%, durante 20 segundos en cada uno y se lavaron en agua corriente por 5 minutos.

7.-Se tiñeron con Hematoxilina de Gill's durante 5 minutos y se lavaron en agua corriente durante 5 minutos.

8.-Se viraron en la Solución de Scott durante 1 minuto (esto se realiza para cambiar el color de la Hematoxilina de morado a azulado) y se lavaron en agua corriente durante 5 minutos.

9.-Se contrastaron con Solución stock de Eosina durante 1 minuto.

10.-Se deshidrataron en alcoholes ascendentes, 2 al 96%, 2 al 100%, alcohol-xilol durante 20 segundos en cada uno.

11.-Se aclararon con 2 xiflofes durante 1 minuto en cada uno.

12.-Se montaron los cubreobjetos con una resina sintética y se dejaron secar en la estufa durante 48 horas a una temperatura de 65°C.

Una vez obtenidas las laminillas fueron observadas al microscopio óptico, anotando las características histológicas encontradas en cada una de estas.

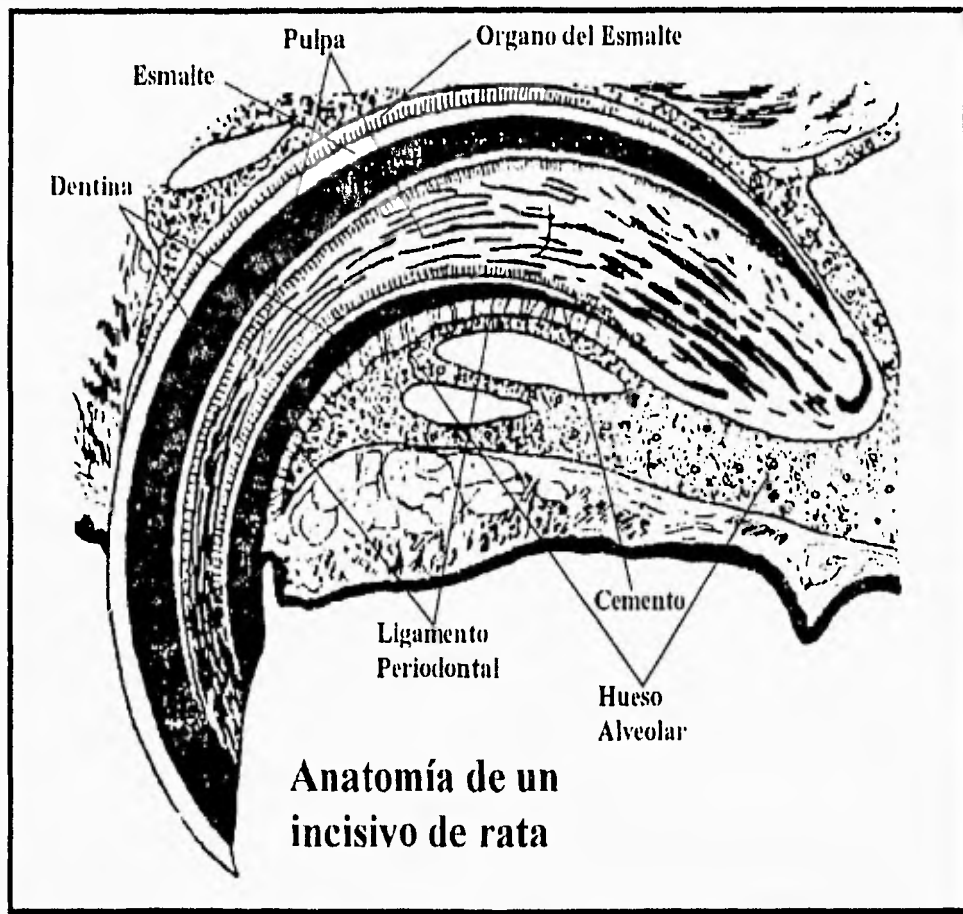


Figura 34. Representación esquemática de la Anatomía de un Incisivo de Rata. (Figura tomada de la revista The Angle Orthodontist. Warren, E.j. Steroids and Craniofacial Growth. 63: 1993: 291).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

1.-Se observaron todas las laminillas y se anotaron las características histológicas de cada una. Las características histológicas a evaluar fueron:

A. Hueso alveolar (vestibular y palatino)

A.1. Actividad osteoclástica

A.2. Reabsorción ósea

B. Ligamento Periodontal (vestibular y palatino)

B.1. Organización

B.2. Densidad

C. Tejido Pulpar

C.1. Capa odontoblástica (organización)

C.2. Infiltrado inflamatorio

C.3. Tipo de tejido conectivo del tejido pulpar

C.4. Reabsorción interna

2.-Las características histológicas de cada categoría antes mencionadas, se compararon entre los dos subgrupos del grupo experimental y el control (GE1C, GE1K y GC1), (GE2C, GE2K y GC2), (GE3C, GE3K y GC3).

3.-Los resultados se analizaron utilizando el estadístico de la χ^2 .

TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo.



-Cirujano Dentista

-Patóloga

-Ortodoncista

-Médicos Veterinarios Zootecnistas

-Técnicos del Laboratorio de Patología Experimental



Los gastos generados para la elaboración de este trabajo de tesis, fueron cubiertos por los tesistas Armando Montesinos Flores y Alejandro Treviño Santos.



30 ratas de la Cepa Long-Evans, machos, adultos, con peso de 250 -350 grs, determinadas clínicamente como sanas proporcionadas por el Bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología UNAM.

IV. RESULTADOS

Grupo Experimental a los 3 días (GEIC): En este grupo no se observó actividad osteoclástica (AO) en el hueso alveolar vestibular, pero uno de los especímenes correspondientes a este grupo sí mostró reabsorción ósea (RO) en el tercio medio radicular; el ligamento periodontal del lado vestibular fue denso y bien organizado; uno de los especímenes de este grupo presentó escasa AO en el hueso alveolar palatino mientras las demás muestras no presentaron AO, pero todos los especímenes correspondientes a este grupo sí presentaron RO, uno en el tercio medio radicular y dos en el tercio apical, estando el ligamento periodontal palatino de un espécimen comprimido, denso y bien organizado, en otro comprimido, denso y desorganizado y en otro comprimido, laxo y desorganizado.

Por otra parte el tejido conectivo del tejido pulpar fue en dos especímenes denso y en un espécimen laxo; presentando todas las muestras correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica, uno en la pulpa de la región radicular y dos en toda la pulpa; dos de los especímenes correspondientes a este grupo presentaron un leve infiltrado inflamatorio y uno presentó un infiltrado inflamatorio con áreas focales, mientras que ninguno de los especímenes de este grupo presentó reabsorción interna (RI).

Grupo experimental a los 3 días (GEIK): Este grupo presentó leve AO en el hueso alveolar vestibular así como RO a lo largo de toda la raíz, estando el ligamento periodontal del lado vestibular laxo y bien organizado; dos especímenes correspondientes a este grupo presentaron poca AO en el hueso alveolar palatino y un espécimen mostró abundante AO así como RO, dos en el tercio cervical radicular y uno a lo largo de toda la raíz, siendo el ligamento periodontal palatino comprimido, denso y bien organizado.

En tanto el tejido pulpar de dos muestras estaba constituido por un tejido conectivo denso y el de un espécimen laxo; dos especímenes correspondientes a este grupo presentaron desorganización de la capa odontoblástica en la pulpa cameral y un espécimen presentó organización de la capa odontoblástica; los especímenes de este grupo presentaron un leve infiltrado inflamatorio presentando RJ uno de ellos.

Grupo Control a los 3 días (GC1): Este grupo presentó poca AO en el hueso alveolar vestibular, la RO se observó en un espécimen en el tercio medio radicular y dos especímenes a lo largo de toda la raíz, el ligamento periodontal fue denso y bien organizado; los especímenes correspondientes a este grupo presentaron abundante AO en el hueso alveolar palatino así como RO, un espécimen en el tercio medio radicular y dos especímenes en el tercio apical el ligamento periodontal del lado palatino se observó comprimido, fibroso, denso, y bien organizado. El tejido pulpar en dos especímenes estuvo constituido por tejido conectivo fibroso, denso y en un espécimen fue laxo; presentando todos los especímenes correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica en la pulpa cameral además un espécimen mostró empalmeamiento de ésta; dos de las muestras de este grupo presentaron abundante infiltrado inflamatorio (macrófagos y linfocitos), un espécimen no presentó infiltrado inflamatorio y uno de ellos mostró RJ.

Grupo Experimental a los 5 días (GE2C): En este grupo las muestras no presentaron AO en el hueso alveolar del lado vestibular, solamente uno de los especímenes de este grupo presentó RO en el tercio apical, el ligamento periodontal del lado vestibular estuvo constituido por tejido conectivo fibroso, denso, organizado y bien vascularizado, en tanto que en el lado palatino solo uno de los especímenes correspondientes a este grupo presentó poca AO en el hueso alveolar y las demás muestras no presentaron AO, en tanto todos los

especímenes este grupo presentaron RO, un espécimen en el tercio cervical radicular, un espécimen en el tercio medio radicular y un espécimen a lo largo de toda la raíz, el ligamento periodontal palatino se observó en dos especímenes comprimido, denso y bien organizado y en un espécimen comprimido, laxo, vascularizado y desorganizado, presentando zonas de hialinización.

Por otra parte el de tejido conectivo que forma al tejido pulpar fué en dos especímenes fibroso, denso y en un espécimen laxo; presentando todos los especímenes correspondientes a este grupo una desorganización de la capa odontoblástica, dos en la pulpa cameral y uno en la pulpa de la región radicular; los especímenes correspondientes a este grupo presentaron un infiltrado inflamatorio, uno de ellos severo, otro leve y otro presentó un infiltrado inflamatorio con áreas focales, presentando uno de ellos RI.

Grupo Experimental a los 5 días (GE2K): Dos de los especímenes correspondientes a este grupo presentaron poca actividad AO en el hueso alveolar vestibular y uno espécimen abundante AO, todos los especímenes correspondientes a este grupo presentaron RO, dos de los especímenes en el tercio cervical radicular y un espécimen a lo largo de toda la raíz, el ligamento periodontal vestibular fué en dos especímenes laxo y bien organizado, en un espécimen el tejido conectivo fué denso y bien organizado; dos de los especímenes de este grupo presentaron poca AO en el hueso alveolar palatino, presentando también uno de ellos poca actividad osteoblástica y un espécimen abundante AO; todos los especímenes correspondientes a este grupo si presentaron RO, dos especímenes en el tercio cervical radicular y un espécimen en el tercio apical, siendo el ligamento periodontal palatino comprimido, denso y bien organizado presentando uno de ellos zonas de hialinización.

El tejido pulpar en dos especímenes estaba constituido por tejido conectivo denso y en un espécimen laxo; presentando todas las muestras correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica de la pulpa cameral; dos de los especímenes de este grupo presentaron infiltrado inflamatorio severo y uno presentó un infiltrado inflamatorio, presentando uno de ellos RI.

Grupo Control a los 5 días (GC2): Dos de los especímenes correspondientes a este grupo presentaron poca AO en el hueso alveolar vestibular y uno de ellos abundante AO, en tanto todos los especímenes de este grupo presentaron RO, dos muestras en el tercio cervical radicular y una a lo largo de toda la raíz, estando el ligamento periodontal vestibular denso y bien organizado; en el hueso alveolar palatino todos los especímenes de este grupo presentaron abundante AO, así como RO, dos a lo largo de toda la raíz y uno en el tercio cervical radicular, observándose el ligamento periodontal palatino comprimido, denso y bien organizado.

Mientras que el tejido pulpar en dos especímenes estaba constituido por tejido conectivo laxo y en otro fue denso; presentando todos los especímenes correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica en la pulpa cameral; dos de los especímenes de este grupo presentaron infiltrado inflamatorio leve y en el otro fue el infiltrado inflamatorio severo; en este grupo no se observó RI.

Grupo Experimental a los 7 días (GE3C): Un espécimen de este grupo presentó abundante AO en el hueso alveolar vestibular, así como RO en el tercio medio radicular mientras los otros no mostraron AO ni RO, observándose el ligamento periodontal denso y bien organizado. Uno de los especímenes de este grupo presentó poca RO en el hueso alveolar palatino, mientras los demás especímenes no tuvieron AO, pero todos los especímenes correspondientes a este grupo si presentaron RO, un espécimen en el tercio cervical radicular, otro en

el tercio apical y otro a lo largo de toda la raíz, siendo el ligamento periodontal comprimido, denso y desorganizado, presentando dos especímenes neoformación vascular.

En tanto el tejido pulpar en dos especímenes lo constituyó tejido conectivo denso y en uno fue laxo; presentando todos los especímenes correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica, dos especímenes en la pulpa cameral y radicular y un espécimen en la pulpa en la región radicular, observándose en una de ellas además un empalmeamiento; dos de los especímenes correspondientes a este grupo presentaron un abundante infiltrado inflamatorio y otro áreas focales de infiltrado inflamatorio presentando uno de ellos RI.

Grupo Experimental a los 7 días (GE3K): En este grupo las muestras no presentaron AO ni RO en el hueso alveolar vestibular, pero uno de los especímenes de este grupo mostró poca actividad osteoblástica, siendo el ligamento periodontal vestibular denso y bien organizado; en uno de los especímenes se observó poca AO en el hueso alveolar del lado palatino, mientras los demás especímenes no presentaron AO, ni tampoco RO, estando el ligamento periodontal palatino comprimido, denso y desorganizado.

Por otra parte el tejido conectivo del tejido pulpar fue denso; presentando todos los especímenes correspondientes a este grupo desorganización de la capa odontoblástica en lo concerniente a la pulpa cameral y radicular; todos los especímenes de este grupo tuvieron una respuesta inflamatoria abundante, así como RI.

Grupo Control a los 7 días (GC3): Dos de los especímenes correspondientes a este grupo presentaron abundante AO y un espécimen poca AO en el hueso alveolar vestibular, en tanto todas las muestras mostraron RO, una en el tercio medio radicular, otra en el tercio apical y la tercera a lo largo de toda la raíz, siendo el ligamento periodontal denso y bien organizado. En el lado palatino dos especímenes de este grupo

presentaron abundante AO y RO, uno en el tercio medio radicular y otro en el tercio apical presentando uno de ellos poca actividad osteoblástica y uno no presentó AO ni RO; el ligamento periodontal palatino en dos especímenes se observó comprimido, laxo y bien organizado con neoformación vascular, y en otro se observó comprimido, denso y bien organizado.

En tanto el tejido conectivo del tejido pulpar fue en dos especímenes laxo y en un espécimen denso; presentando todas las muestras desorganización y empalmeamiento de la capa odontoblástica, dos de las muestras en la pulpa de la región radicular y una en toda la pulpa, un espécimen correspondiente a este grupo presentó un leve infiltrado inflamatorio mientras los demás especímenes no presentaron infiltrado inflamatorio; este grupo no presentó RI.

TABLA 1

DISTRIBUCION DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLASTICA EN EL HUESO ALVEOLAR VESTIBULAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	1	6	9	16
NO PRESENTO	8	3	0	11
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=15.22$ $P<0.05^*$

TABLA 2

DISTRIBUCION DE LA REABSORCION OSEA EN EL HUESO ALVEOLAR VESTIBULAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	3	6	7	16
NO PRESENTO	6	3	2	11
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=4.03$ $P<0.05$

TABLA 3

DISTRIBUCION DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLASTICA EN EL HUESO ALVEOLAR PALATINO DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	5	6	8	17
NO PRESENTO	6	3	1	10
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2 = 6.74 P < 0.05^*$

TABLA 4

DISTRIBUCION DE LA REABSORCION OSEA EN EL HUESO ALVEOLAR PALATINO DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	4	6	9	19
NO PRESENTO	5	3	0	8
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2 = 9.01 P < 0.05^*$

TABLA 6

DISTRIBUCION DE LA ORGANIZACION DE LA CAPA ODONTOBLASTICA DEL TEJIDO PULPAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
ORGANIZADA	0	1	0	1
DESORGANIZADA	9	8	9	26
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=2.08$ $P<0.05$

TABLA 6

DISTRIBUCION DEL TEJIDO CONECTIVO DEL TEJIDO PULPAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
LAXO	3	2	5	10
DENSO	6	7	4	17
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=2.22$ $P<0.05$

TABLA 7

**DISTRIBUCION DE INFILTRADO INFLAMATORIO EN EL TEJIDO PULPAR DEL
 INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.**

GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	9	9	8	24
NO PRESENTO	0	0	1	3
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=6.75$ $P<0.05$

TABLA 8

**DISTRIBUCION DE LA PRESENCIA DE REABSORCION INTERNA EN EL TEJIDO
 PULPAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.**

GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
SI PRESENTO	2	5	1	8
NO PRESENTO	7	4	8	19
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

$\chi^2=4.67$ $P<0.05$

TABLA 9

DISTRIBUCION DE LA ORGANIZACION DEL LIGAMENTO PERIODONTAL VESTIBULAR DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
DENSO Y BIEN ORGANIZADO	9	4	9	22
LAXO Y BIEN ORGANIZADO	0	5	0	5
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 1995.

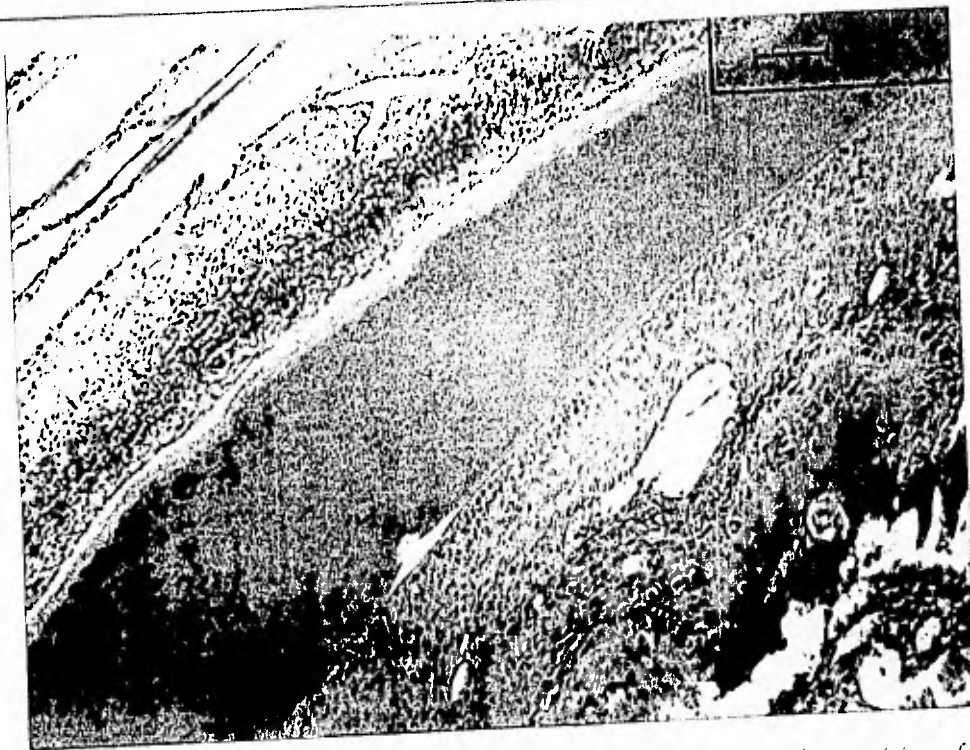
$\chi^2=12.69$ $P<0.05^*$

TABLA 10

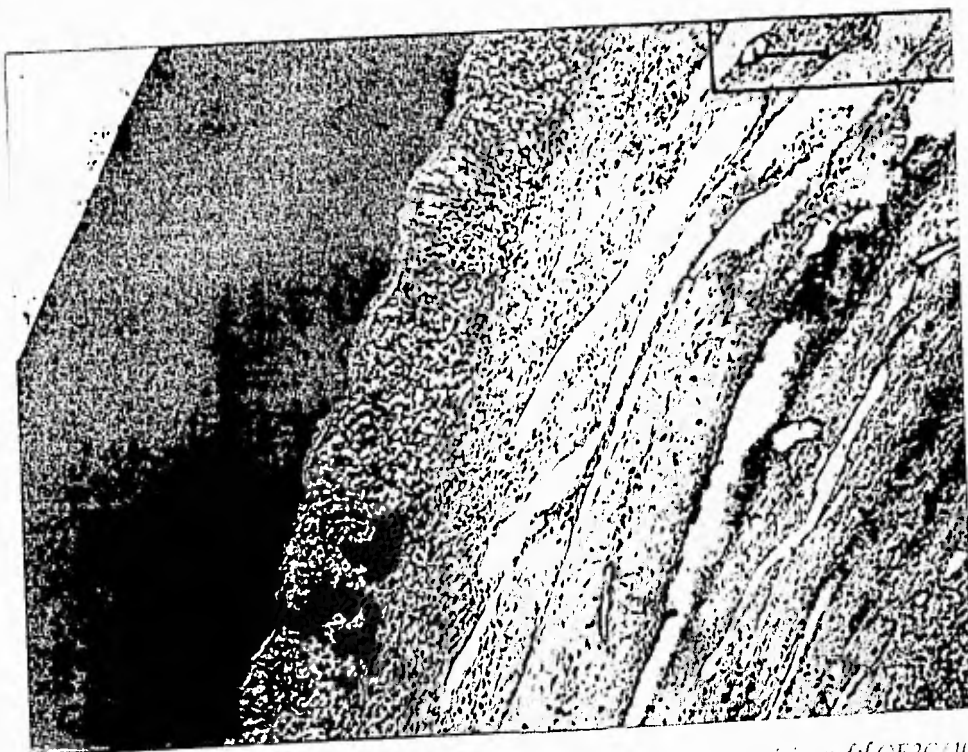
DISTRIBUCION DE LA ORGANIZACION DEL LIGAMENTO PERIODONTAL PALATINO DEL INCISIVO SUPERIOR DERECHO EN TODOS LOS GRUPOS.				
GRUPOS	EXPERIMENTAL		CONTROL	TOTAL
	DORIXINA	DOLAC		
COMPRIMIDO DENSO Y BIEN ORGANIZADO	1	6	6	13
COMPRIMIDO DENSO Y DESOR- GANIZADO	6	3	1	10
COMPRIMIDO LAXO Y BIEN ORGANIZADO	0	0	2	2
COMPRIMIDO LAXO Y DESOR- GANIZADO	2	0	0	2
TOTAL	9	9	9	27

FUENTE DE INFORMACION: DIRECTA, 0995.

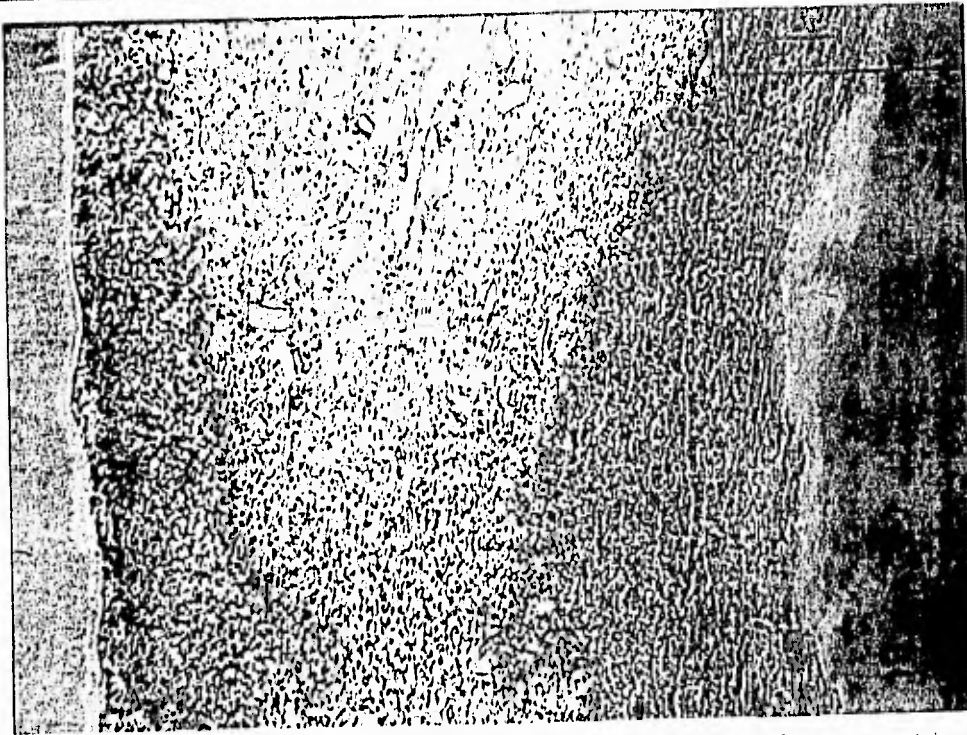
$\chi^2=15.77$ $P<0.05$



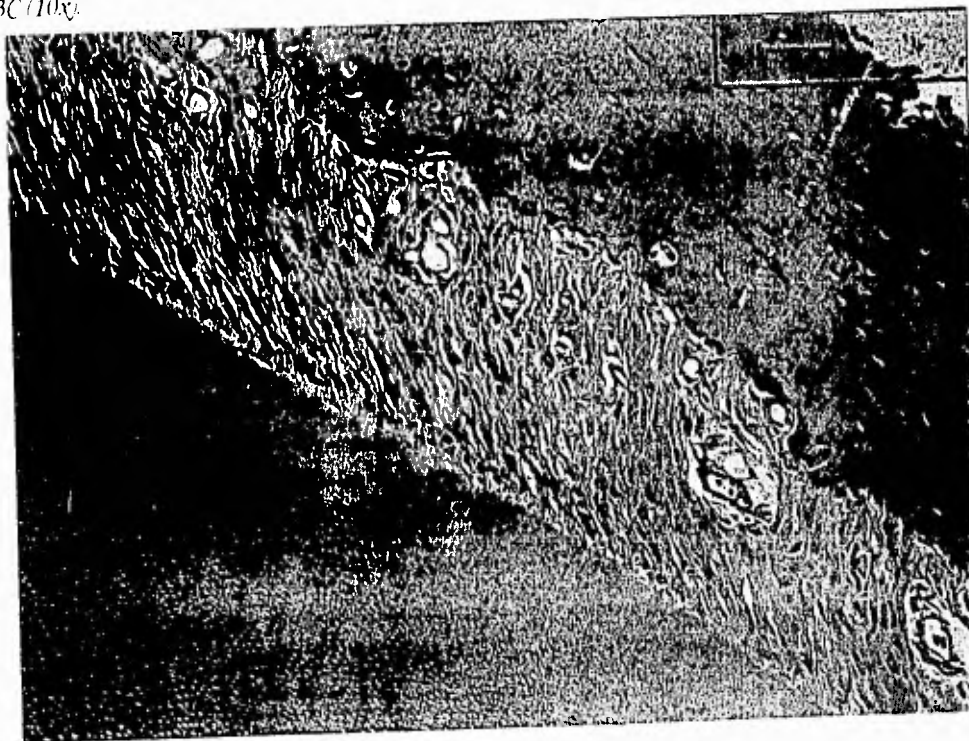
Microfotografía 1. Reabsorción Ósea y Actividad Osteoblástica en el Hueso Palatino de un espécimen del GE2C (10x).



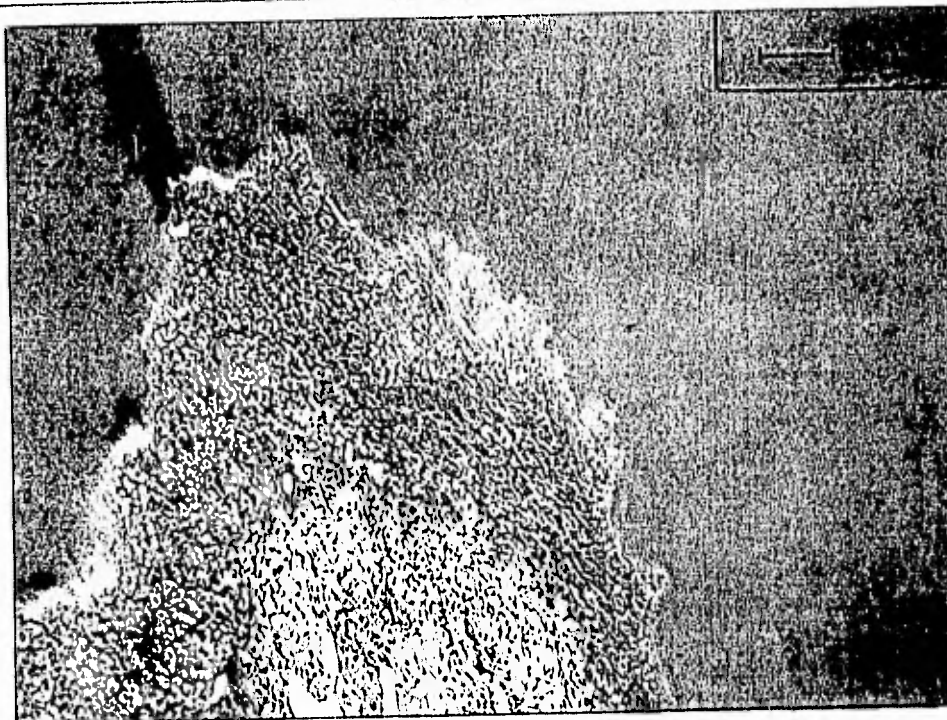
Microfotografía 2. Capa Odontoblástica Desorganizada del Tejido Pulpar en un espécimen del GE2C (10x).



Microfotografía 3. Infiltrado Inflamatorio y Tejido Conectivo Laxo en el Tejido Pulpar en un espécimen del GEC (10x).



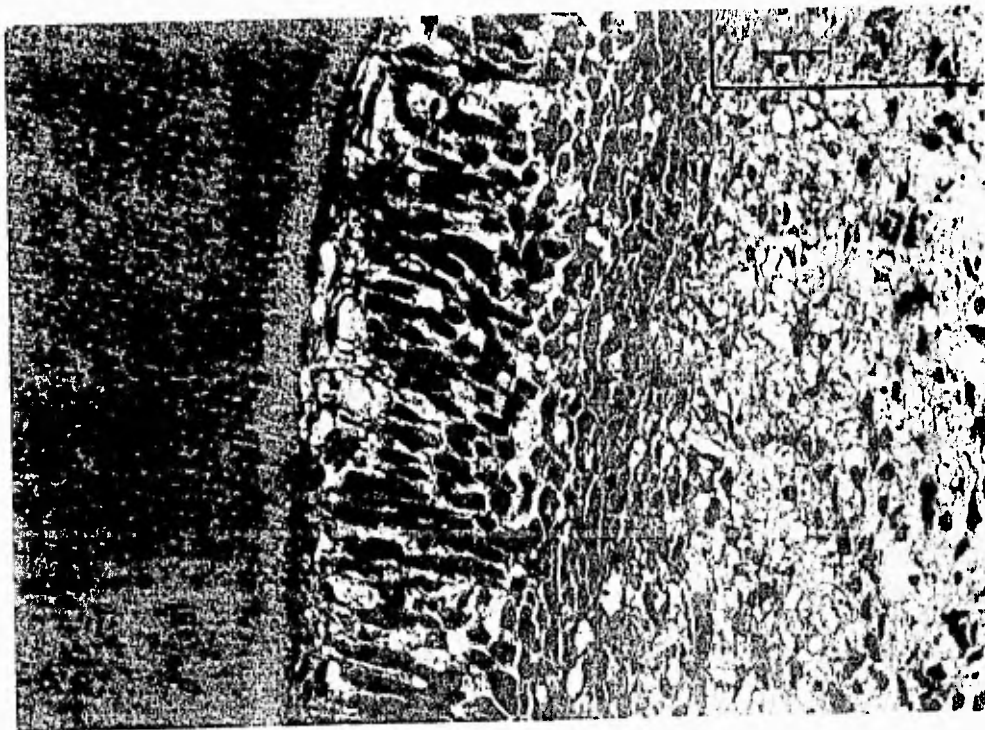
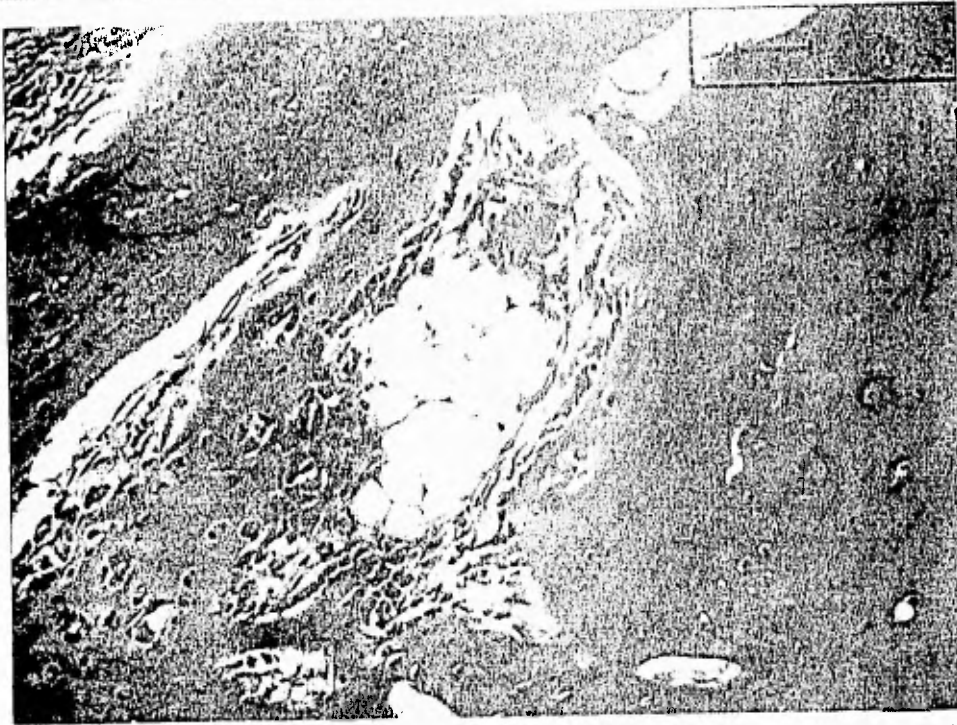
Microfotografía 4. Ligamento Periodontal Normal en un espécimen del GEC (20x).



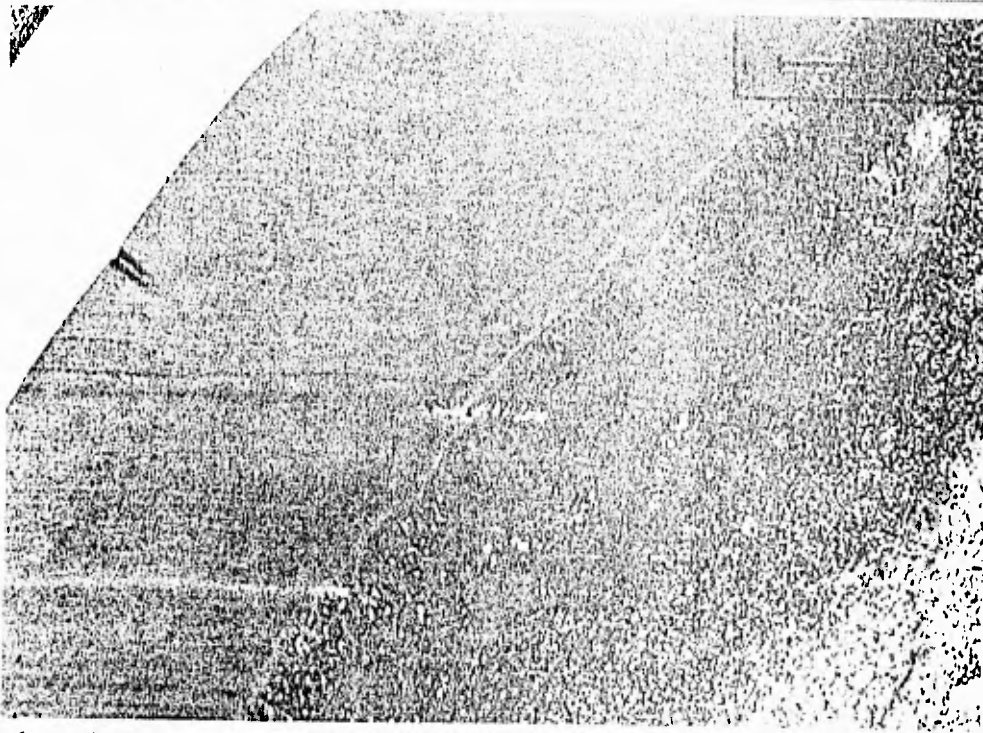
Microfotografía 5. Infiltrado Inflamatorio y Reabsorción Interna en la Pulpa Cameral en un espécimen del GE1K. (10x).



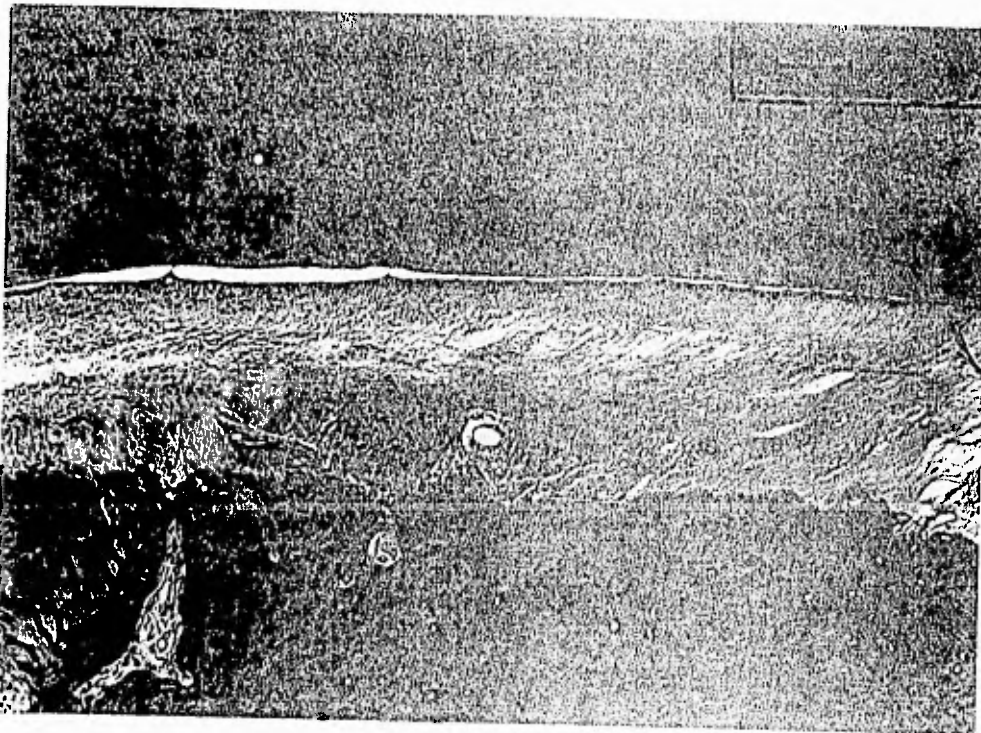
Microfotografía 6. Abundantes Vasos Sanguíneos con Gran Calibre del Tejido Pulpar en un espécimen del GE2K. (10x).



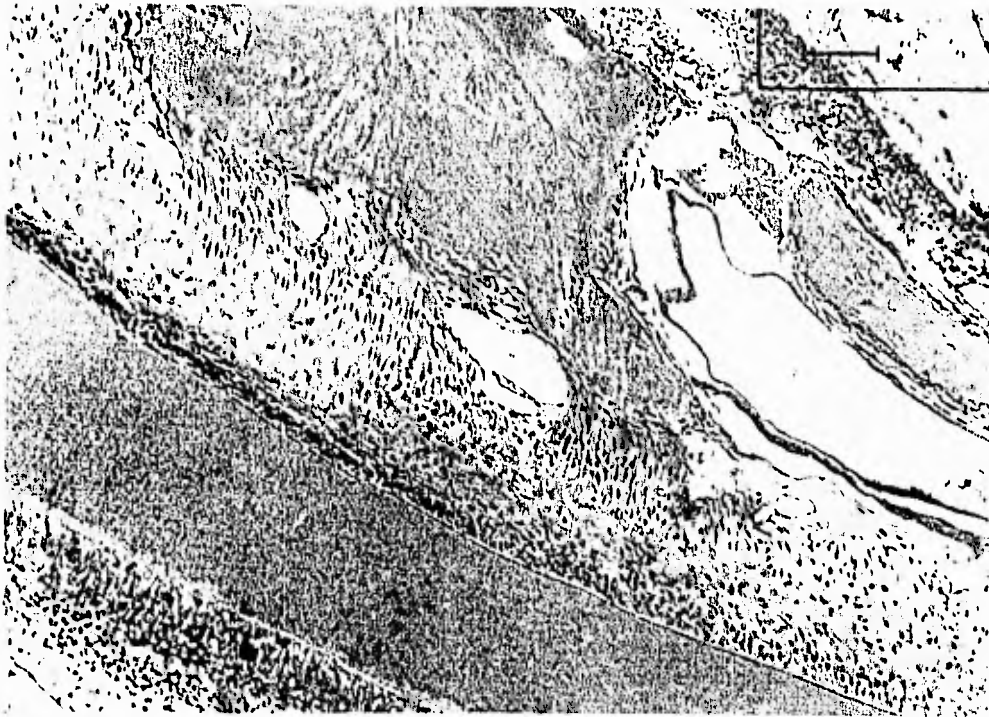
Microphotografía 8. Capa Odontoblástica Bien Organizada en el Tejido Pulpal en un espécimen del GC1 (40x).



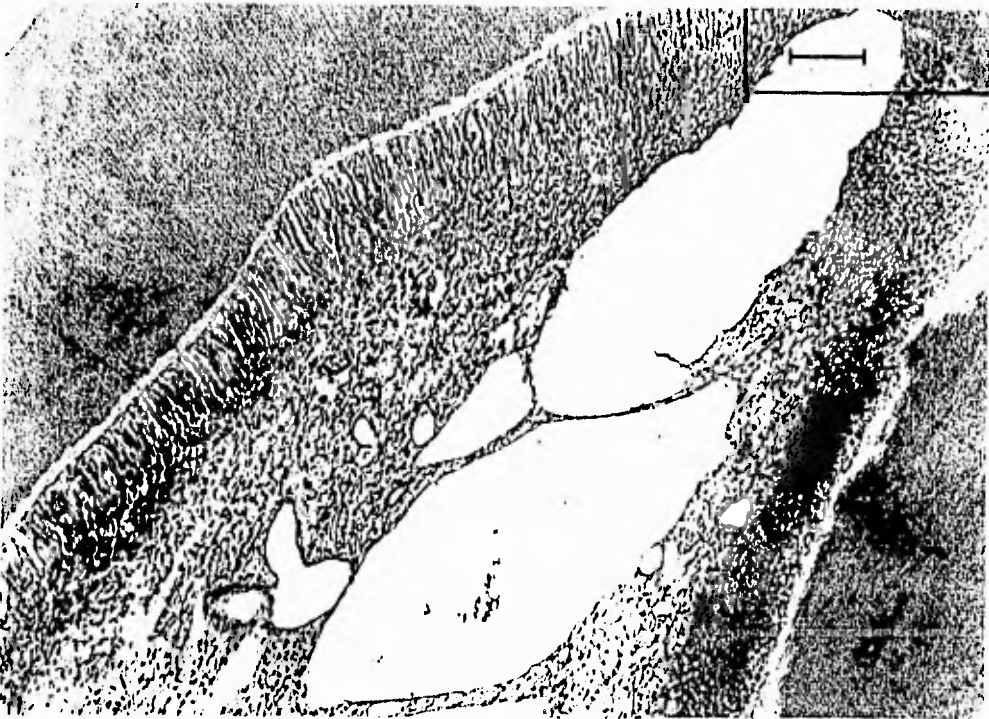
Microfotografía 9. Infiltrado Inflamatorio y Desorganización de la Capa Odontoblastica del Tejido Pulpar en un espécimen del GC2 (10x).



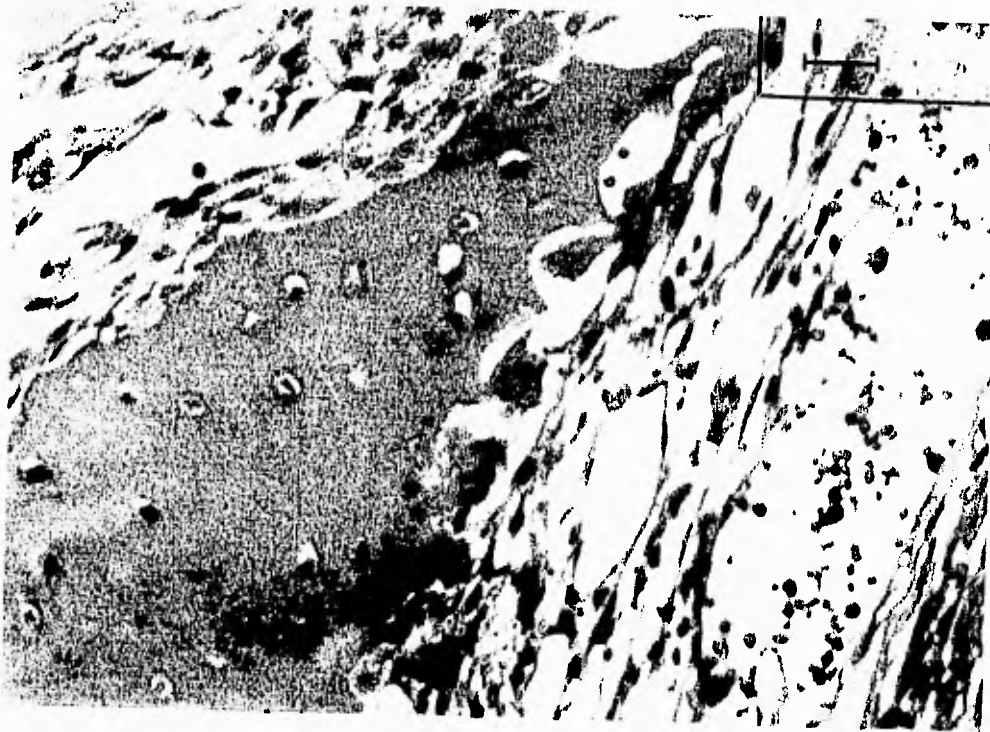
Microfotografía 10. Ligamento Periodontal Liso y Denso en un espécimen del GC2 (20x).



Microfotografía 11. Actividad Osteoblástica en el Hueso Alveolar Palatino en un espécimen del G3 (10x)



Microfotografía 12. Vasos Sanguíneos de Gran Tamaño en un espécimen del G3 (10x)



Microfotografía 13. Actividad Osteoclástica en el Hueso Alveolar Palatino en un espécimen del GC3 (40x).

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la administración de un AANE, disminuye la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea del hueso alveolar vestibular y palatino, que normalmente ocurriría al inducir una fuerza ortodóntica. Siendo ésta disminución más marcada en el subgrupo que se le administró DORXINA vs. el subgrupo al que se le administró DOLAC (como se observa en las TABLAS 1-4).

Esta disminución puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; la cual se lleva a cabo cuando un AANE inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas, importantes mediadores de la reabsorción ósea^{20, 51, 45}.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Chumbley et al., en 1986, quien sugirió que los AANE disminuyen el rango de movimiento dental, al inhibir la producción de la síntesis de prostaglandinas, por lo que estas no intervienen en la cadena de eventos que se suceden entre la aplicación de la fuerza ortodóntica y la remoción de tejido calcificado^{40, 43}.

Schroeder, en 1991 mencionó que los dientes incisivos de ratón se encuentran en un proceso de erupción continua, por lo que el hueso alveolar se encuentra sujeto a un mecanismo de remodelación continua¹⁰. La actividad osteoclástica observada en los grupos experimentales probablemente fue la que se llevaba a cabo como resultado de la erupción continua del diente o el originado antes de la primera administración del AANE, ya que el proceso de remodelación ósea en ratas es muy rápido. Keeling et al. en 1993, postula que durante el movimiento ortodóntico en un modelo de roedor existe una fase de reabsorción (3-5 días), seguida de una fase de

aposición (5-7 días) y una fase tardía de formación (7-14 días) ^{49,90}. La actividad osteoclástica observada probablemente se debió a que los AANE actúan sobre la producción de prostaglandinas, pero no con las ya formadas o las presentes en un tejido determinado ^{23,55}, como es el caso de las prostaglandinas que mediaban la actividad osteoclástica del proceso eruptivo.

Además las prostaglandinas no son los únicos mediadores de la reabsorción ósea, si bien las más importantes. La actividad osteoclástica y la reabsorción ósea pueden ser también originadas a partir de otras rutas diferentes a la mediada por las prostaglandinas ⁶¹. Estas pueden ser por ejemplo la reabsorción ósea mediada por los leucotrienos, sustancias resultantes de la ruta metabólica de la lipooxigenasa en el metabolismo de ácido araquidónico, la Interleucina 1, el AMPc, factor de necrosis tumoral, otras citocinas y posiblemente por los ácidos epoxy eicosatrienoicos resultantes de la ruta metabólica del citocromo P-450 ^{23,51,52,53,60,68}.

La actividad osteoclástica y la reabsorción ósea observada en el grupo control fue originada probablemente por el proceso de erupción continuo aunado a la remodelación originada por la inducción de la fuerza ortodóntica. Algunos tejidos no mostraron actividad osteoclástica o reabsorción ósea, lo que fue debido posiblemente a que se encontraban en un período de latencia, no requerían un proceso de remodelación activa o esta ya se había terminado por el momento.

La organización de la capa odontoblástica en los subgrupos experimentales como en el grupo control fue desorganizada (como se observa en la TABLA 5). Los dientes incisivos de rata están sujetos a un trauma continuo, además los dientes de las ratas en este estudio sufrieron otros traumas como fueron la agresión

química ocasionada por el grabado ácido del esmalte, así como la producción de calor generado durante la polimerización de la resina ortodóntica.

De observaciones microscópicas en animales de experimentación es sabido que 40°C son suficientes para producir marcados cambios en la circulación del tejido pulpar y aún trombosis puede ocurrir si esta temperatura es mantenida constante por un periodo de tiempo. Una temperatura de 46°C por dos minutos es capaz de originar un éstasis total de la circulación sanguínea ^{91,92}.

Y principalmente el efecto que tiene la inducción de la fuerza ortodóntica; Anstending et al. en 1972 reportó que ésta producía la formación de dentina secundaria, desorganización de la capa odontoblástica y disturbios en la circulación sanguínea ⁹³, que son principalmente la congestión vascular y el edema, específicamente la depresión de oxígeno es la causa principal de los cambios observados en la capa odontoblástica ^{7,79}. Popp et al. en 1992 postuló que la formación de dentina secundaria es un proceso normal de envejecimiento aún al inducir una fuerza ortodóntica sobre el diente ⁷⁹. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Anstending et al. en 1972 a excepción de la formación de dentina secundaria que no fue encontrada en los subgrupos experimentales ni en el grupo control. Los ANNE utilizados en este estudio no mostraron tener efecto alguno en los cambios observados al comparar el grupo experimental con el control.

Las prostaglandinas de la serie E, F, D e I son sustancias vasodilatadoras, las de la serie E son tan potentes como la Histamina y Bradiquinina ^{32,35}. Entre las sustancias liberadas en un proceso inflamatorio se encuentran la Serotonina, Histamina, Bradiquinina, prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos, etc. Los cuales tienen efectos sobre el tejido pulpar. Williams en 1988 postuló que las prostaglandinas no contribuyen de

forma directa en la producción de edema, pero hay evidencia de que las prostaglandinas vasodilatadoras potencian a otros mediadores inflamatorios a producirlo²³.

Como se mencionó anteriormente la inducción de la fuerza ortodóntica, origina disturbios sobre el tejido pulpar, además los dientes de las ratas sufrieron la agresión del grabado ácido del esmalte, así como el calor generado por la polimerización de la resina ortodóntica y el trauma masticatorio. Todas estas agresiones originan una respuesta inflamatoria.

La Bradiquinina y la Histamina son responsables del aumento de la permeabilidad vascular y el subsecuente exudado del plasma, fenómeno potencializado por las prostaglandinas²³.

En este estudio ninguno de los dos AANE utilizados disminuyó o eliminó el infiltrado inflamatorio (como se observa en la TABLA 7), esto puede explicarse debido a que aunque no exista síntesis de prostaglandinas otros mediadores inflamatorios como la Histamina tiene efectos sobre la permeabilidad vascular aunque en menor grado que si estuvieran presentes prostaglandinas, también por la acción de los leucotrienos que también aumentan la permeabilidad vascular y estimulan a los mastocitos a secretar Histamina²³. La Bradiquinina no interviene debido a que los AANE son antagonistas de ésta³⁷.

Se piensa que la ruta de la ciclooxigenasa no está involucrada en el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares, debido a que los inhibidores de ésta, no suprimen su quimiotaxis, capacidad motora, fagocítica y acumulación en sitios de inflamación²³.

El 12-HPETE, el HPETE y el LTB₄ son sustancias resultantes de la ruta metabólica de la lipooxigenasa (ruta no inhibida por los AANE), son sustancias quimiotácticas potentes para los neutrófilos, el LTB₄ es una de las sustancias quimiotácticas endógena más potentes conocidas. Williams en 1988 postuló que

la producción de estas sustancias por los leucocitos en los tejidos inflamados puede constituir un mecanismo de control local para el reclutamiento o activación de células inflamatorias²³.

Por lo antes mencionado, aún inhibiendo la ruta metabólica de la ciclooxigenasa y por lo tanto la producción de prostaglandinas, los disturbios en la circulación sanguínea así como la migración de células inflamatorias existen.

Los tejidos que no mostraron infiltrado inflamatorio, fue debido posiblemente debido a un mayor grosor del esmalte de los dientes que disminuyera la agresión química del ácido grabador, así como la agresión física del calor generado por la polimerización de la resina ortodóntica, un trauma masticatorio de menor grado y probablemente un tejido pulpar con gran capacidad de reparación y/o adaptación hacia las agresiones provocadas.

La reabsorción interna es uno de los principales misterios que existen en la odontología. Sweet, en 1969 presentó una serie de hipótesis pero ninguna fue una conclusión definitiva²⁴. Los traumatismos han sido frecuentemente sugeridos como causa principal, Weine en 1982 sugiere a la terapia ortodóntica como posible factor causal²⁵.

Cohen en 1988 propone la siguiente serie de sucesos:

- 1.-Traumatismo*
- 2.-Hemorragia pulpar*
- 3.-Desaparición de odontoblastos*
- 4.-Invasión del tejido pulpar por células similares a los macrófagos*

5.-La hemorragia es desplazada por tejido de granulación que comprime las paredes de la dentina

6.-Se produce una proliferación de odontoclastos a partir de células mesenquimatosas indiferenciadas y comienza la reabsorción interna⁴.

En la actualidad se cree que se da como resultado de una pulpitis irreversible crónica, en humanos⁴. En nuestro estudio observamos reabsorción interna tanto en el grupo experimental como en el control, aunque en este último solo uno de los tejidos la mostró (como se observa en la TABLA 8). Los disturbios circulatorios y el infiltrado inflamatorio pueden ser los factores que originen este proceso. Las diferencias observadas entre los tejidos que sufrieron reabsorción interna y los que no, son debido probablemente a una mayor capacidad del tejido de reparación frente a todas las agresiones a que fueron sujetos.

La organización del ligamento periodontal vestibular del subgrupo experimental al que se le administró DORIXINA fue denso y bien organizado, mientras que el subgrupo experimental al que se le administró DOLAC fue laxo y bien organizado (como se observa en la TABLA 9).

Esto se debe probablemente a que la DORIXINA inhibió más la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea dando como resultado un menor rango de movimiento ortodóntico que el DOLAC, el cual inhibió menos la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea. Por lo tanto las fibras del ligamento periodontal vestibular del subgrupo al que se le administró DOLAC, al existir un mayor rango de movimiento ortodóntico, sufrieron una mayor tensión las fibras colágenas de este, las cuales pudieron tensionarse, romperse total o parcialmente, dando como resultado un tejido laxo pero bien organizado.

Schroeder, en 1991 postula que las fibras colágenas del lado de tensión en el movimiento ortodóntico, sufren una tensión por la tracción que se genera al separarse la raíz del hueso y esto estimula la actividad osteoblástica. Los fibroblastos entonces se alinean a lo largo de las líneas de tensión lo cual incrementa drásticamente la densidad celular¹⁰.

Kraw y Enlow proponen el mecanismo de inserción de las fibras en el lado de tensión de la siguiente manera: "Las fibras del lado óseo se convertirán en fibras de la matriz colágena del nuevo hueso, las fibras intermedias del periodonto original serán las fibras del lado óseo, por último todas las fibras periodontales neoformadas por la actividad proliferativa de los osteoblastos darán lugar al plexo intermedio que conectará las fibras procedentes del hueso con las procedentes del cemento radicular"^{10,49}.

El subgrupo al que se le administró DORJINA y el grupo control presentaron un ligamento periodontal denso y bien organizado. El primero fue debido probablemente al menor rango de movimiento ortodóntico y además por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por lo que la densidad celular no cambió, tampoco existió una gran tensión que sufrieran las fibras del ligamento periodontal; mientras el segundo fue debido a que tuvo un rango de movimiento ortodóntico demasiado rápido y sin inhibición de la síntesis de prostaglandinas en los tejidos involucrados. Nosotros sugerimos que lo observado en el grupo control fue debido a la gran velocidad del proceso de remodelación ósea, regeneración celular y tisular, al inducir la fuerza ortodóntica.

Con respecto a la organización del ligamento periodontal palatino el subgrupo al que se le administró DOLAC y el grupo control presentaron en su mayoría un ligamento periodontal comprimido, denso y bien organizado (como se observa en la TABLA 10), esto es debido posiblemente a que al comprimirse los elementos

que constituyen el ligamento periodontal (elementos celulares, vasos, fibras etc.) da como resultado un tejido más denso. El subgrupo al que se le administró DOLAC no presentó una gran inhibición de la síntesis de prostaglandinas por lo que la compresión del ligamento periodontal fue resultado del movimiento ortodóntico generado, mientras el grupo control no presentó ningún tipo de inhibición debido a que no se le administró ningún AANE por lo que se generó un movimiento ortodóntico.

En tanto el subgrupo al que se le administró DORIXINA presentó en su mayoría un ligamento periodontal comprimido denso y desorganizado; la compresión y la densidad observada fue debida a la inducción de la fuerza ortodóntica y al movimiento ortodóntico generado (en los que se presentó; aunque de menor rango que el subgrupo al que se le administró DOLAC y el grupo control).

Por otra parte las prostaglandinas han sido caracterizadas como agentes reguladores del metabolismo intracelular así como moduladores de la función celular, estas se encuentran en casi todos los tejidos investigados lo que sugiere que estos compuestos tienen un papel bioquímico fundamental en muchas células^{21,22}. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas producida por la DORIXINA puede ser que altere el metabolismo de las células del ligamento periodontal así como su fisiología normal dando como resultado un ligamento periodontal desorganizado.

VI. CONCLUSIONES

La serie de mecanismos por medio de los cuales se genera el movimiento dental al inducir una fuerza ortodóntica no es claro, por lo que deben de realizarse muchas más investigaciones.

La administración de DORIXINA o DOLAC durante la terapia ortodóntica en ratas disminuye la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea del hueso alveolar necesarias para la movilización de los dientes.

De los dos ANNE utilizados en este estudio el que inhibió más la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea fue la DORIXINA, esto es debido a que a mayor peso molecular mayor eficacia, lo que significa que es una sustancia farmacológicamente más potente. El peso molecular de la DORIXINA es de M 262.695, mientras que el del DOLAC es de M 255.73^{96,97}.

La desorganización de la capa odontoblástica, la presencia de infiltrado inflamatorio y la reabsorción interna en el tejido pulpar fueron ocasionadas probablemente por la inducción de la fuerza ortodóntica, la agresión química del grabado ácido del esmalte, el calor generado por la polimerización de la resina ortodóntica y el trauma masticatorio continuo. Estas características no fueron disminuidas o eliminadas por la DORIXINA o el DOLAC.

El efecto que tuvo la DORIXINA y el DOLAC sobre el ligamento periodontal vestibular fue de forma indirecta, relacionado con la actividad osteoclástica y reabsorción ósea. Al existir una mayor actividad osteoclástica y reabsorción ósea el ligamento periodontal fue laxo, mientras que al existir una menor actividad osteoclástica y reabsorción ósea el ligamento periodontal se mantuvo denso.

El DOLAC no tuvo mucho efecto sobre la organización del ligamento periodontal palatino, mientras que la DORIXINA al inhibir más la síntesis de prostaglandinas probablemente alteró el metabolismo intracelular de muchas células originando la desorganización del ligamento periodontal.

La actividad osteoclástica y la reabsorción ósea observadas fueron debidas posiblemente a las prostaglandinas ya formadas antes de la administración del NANE, a una inhibición incompleta de la síntesis de prostaglandinas por los NANE y/o a la acción de otras sustancias provenientes de otras rutas que intervienen en el remodelado óseo.

Las prostaglandinas no son las únicas sustancias que intervienen en el remodelado óseo, si bien las más importantes.

El comprender mejor los efectos de los NANE sobre los tejidos involucrados en el movimiento ortodóntico nos permitirá evaluar con mayor claridad las ventajas y desventajas de administrar un NANE simultáneamente durante la terapia ortodóntica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramfjord, P. S., Ash, M.M. (1982): "Periodontología y Periodoncia", Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 629pp.
2. Genco, J. R., Goldman, M. H., Cohen, W. (1993). Periodoncia. Ed. Interamericana McGraw-Hill, México, 770pp.
3. Lindhe, J. (1986). Periodontología Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 516pp.
4. Cohen, S., Burns, C. R. (1988). Endodoncia, Los caminos de la pulpa. Ed. Harla, México, 9ed., 1055pp.
5. Orban, B. (1964). Histología y Embriología Bucodental. Ed. Labor, Argentina, 371pp.
6. Fawcett, D. W. (1987). Tratado de Histología. Ed. Interamericana, España, 11ed., 1026pp.
7. Ten Cate, A. R. (1986). Histología Oral. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 2ed., 536pp.
8. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. (1989). Molecular Biology of the Cell. Ed. Garland Publishing Inc., New York, 2ed., 1218pp.
9. Cormack, H. (1988). Histología de Ham. Ed. Harla, México, 9ed., 892pp.
10. Schroeder, E. H. (1991). Oral Structural Biology. Ed. Thieme Medical Publisher, New York, 424pp.
11. Schluger, S., Yuodelis, A. R., Page, C. R. (1977). Enfermedad Periodontal. Ed. Continental, México, 789pp.
12. Rawn, D. (1989). Bioquímica. Ed. Interamericana, Vol. I, España, 532pp.
13. Gage, P.J., Francis O.J., Triffitt, T. J. (1989). Collagen and Dental Matrices. Ed. Wright, London, 136pp.
14. Voet, D., Voet, G. J. (1992). Bioquímica. Ed. Omega S.A., España, 315pp.

15. Jowsey, J. (1977). *Metabolic Diseases of Bone*. Ed. Sanders Monographs Vol I in Clinical Orthopaedics, USA, 312pp.
16. Guyton, C. A. (1992). *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Interamericana McGraw-Hill, España, 8ed., 1063pp.
17. Ingle, I. J., Taintor, F. J. (1987). *Endodoncia*. Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A., México, 3ed., 913pp.
18. Goodman, G. A., Goodman, S. L., Rall, W. T., Murad, F. (1991). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Panamericana, Argentina, 8ed., 1751pp.
19. Florez, J., Armijo A., Mediavilla, A. (1992). *Farmacología Humana*. Ed. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 2ed., 1216pp.
20. Wesley, G. C., Brater, C. D., Johnson, R. A. (1984). *Farmacología Médica*. Ed. Doyma S.A., Barcelona, 11ed., 730pp.
21. Gonzalez, C. A. (1986). *Actualización de Farmacología y Terapéutica*. Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A., México, 126pp.
22. Offenbacher, S., Odle, M., Van Dyke, E. *The Use of Crevicular Fluid Prostaglandin E₂ levels as a predictor of Periodontal Attachment Loss*. *Journal of Periodontal Research*. 1986; 21: 101-112.
23. Williams, I., Higgs, A. *Eicosanoids and Inflammation*. *Journal of Pathology*. 1988; 156: 101-110.
24. Flower, R., Vane, J. *Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis*. *Biochem Pharmacol*. 1974; 23: 1439.
25. Shen, T. *Prostaglandin Synthetase Inhibitors*. *NATO adv. Study Inst. Ser.* 1979; 111.
26. Lehninger, L. A. (1988). *Bioquímica, Las Bases Moleculares de la Estructura y Función Celular*. Ed. Omega, Barcelona, 2ed., 1117pp.

27. Atter, E. Prostaglandins: Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Clinical Application. *Journal of Oral Pathology*. 1978; 7: 175-207.
28. Spencer, J., Reader, A., Fertei, R. A Radioimmunoassay determination of the concentrations of Prostaglandins E₂ and T_{α2} in painful and asymptomatic human dental pulps. *Journal of Endodontics*. 1985; 11: 330-335.
29. Montgomery, R., Conway, T., Spector, A. (1993). *Bioquímica, Casos y Texto*. Ed. Mosby-Year Book, Wolfe Publishing, España, 5ed. 881pp.
30. Ohm, K., Albers, K., Lisboa, P. Measurement of eight Prostaglandins in Human Gingival and Periodontal Disease using high Pressure Liquid Chromatography and Radioimmunoassay. *Journal of Periodontal Research*. 1984; 19: 501-511.
31. Samuelsson, B. Leukotriens: Mediators of Immediate Hypersensitivity Reactions of Inflammation. *Science*. 1983; 220: 568-575.
32. Lewis, R., Austen, K., Drazen, J. Slow reacting substances of Anaphylaxis: Identification of Leukotrienes C and D from Human and Rat sources. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980; 77: 3710-3714.
33. Solomon, L., Juhlin, L. Prostaglandin on Cutaneous Vasculature. *Journal Invest. Dermatol*. 1968; 51: 280-282.
34. Kafey, G., Weiner, R. Microcirculatory studies with Prostaglandin E₁. In: Ramwell, P. *Prostaglandin Symposium*. Worcester Foundation for Experimental Biology. New York; Wiley. 1968; 321-328.
35. Williams, T., Morley, J. Prostaglandins as Potentiators of Increased Vascular Permeability in Inflammation. *Nature*. 1973; 246: 215-217.

36. Higgs, E., Moncada, S., Vane, J. Inflammatory effects of Prostacyclin (PGI₂) and 6-oxo-PGF_{1α} in the Rat Paw. *Prostaglandins*. 1978; 16: 153-162.
37. Litter, M. (1986). *Farmacología Experimental y Clínica*. Ed. El Ateneo, Argentina, 7ed., 1872pp.
38. *Vademecum Farmaceutico*. (1992). Raza Editores, México, 1841pp.
39. Horowitz, S. L., Hixon, E. H. *The Nature of Orthodontic Diagnosis*, 1966, The C. V. Mosby Company, St. Louis, 450pp.
40. Mostafa, A. Y., Weeks-Dybig, M., Osdoby, P. Orchestration of Tooth Movement. *Am. J. Orthod.* 1983 ; 83: 245-250.
41. Rosenberg, M. *Malocclusion and Cranio-Facial Malformations; self concept implications*. Paper presented at the workshop on Psychological Aspects of Cranio-Facial Malformations. Hilton Head, S. C., October 1974.
42. Ferry, B. D., Moerenhout, G. R. The Pain Experience and Psychological adjustment to Orthodontic Treatment of preadolescents, adolescents and adults. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1991; 100: 349-356.
43. Graber, M.T., Swain, F.B. (1988). *Ortodoncia, Teoría y Práctica*. Ed. Interamericana, México, 3ed., 8922pp.
44. Gianelly, A. A., Goldman, H. M. *Biologic Basis of Orthodontics*, 1971, Lea & Febiger, Philadelphia, 346pp.
45. Zachrisson, B. U. Periodontal changes during Orthodontic Treatment. In: McNamara, J. A., Ribbons, K, A. ed. *Orthodontic treatment and the periodontium*. Monographs Cranio-Facial Growth Series. Ann Arbor, Center for Human Growth and Development, The University of Michigan, 1984: 43-65.

46. Thailander, B. *Orthodontic Tooth Movement in Periodontal Therapy*. In: Lindhe, J. de. *Textbook of Clinical Periodontology*. Copenhagen Munksgaard, 1989: Chapter 22.
47. Wennström, L. J., Lindskog, S. B., Nyman, S., Thailander, B. *Periodontal Tissue Response to Orthodontic Movement of Teeth with Infrabony Pockets*. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1993; 103: 313-319.
48. Southard, E. T., Southard, A. K., Tolley, A. E. *Periodontal Force: A Potential Cause of Relapse*. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1992; 101: 221-227.
49. Canut, B. (1992). *Ortodoncia Clínica*. Salvat Editores S.A., España, 509pp.
50. Moyers, E. R. (1988). *Manual de Ortodoncia*. Ed. Médica Panamericana S.A., Argentina, 4ed., 563pp.
51. Ngan, P., Wilson, S., Shanfeld, J., Homa, A. *The Effect of Ibuprofen on the Level of Discomfort in Patients undergoing Orthodontic Treatment*. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1994; 106: 88-95.
52. Grieve, G. W. III., Mooren, R., Reinhardt, A. R., Dubois, M. L. *Prostaglandin E (PGE) and Interleukin-1 β (IL-1 β) levels in the Gingival Crevicular Fluid during human Orthodontic Tooth Movement*. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1994; 105: 369-374.
53. Saito, S., Saito, M., Ngau, P., Lanese, R., Shanfeld, J., Davidovitch, Z. *Effects of Parathyroid Hormone and Cytokines on Prostaglandin E synthesis and Bone Resorption by Human Periodontal Ligament Fibroblast*. *Arch. of Oral Biol.* 1990; 35: 845-855.
54. Yamasaki, K. *The Role of Cyclic AMP, Calcium and Prostaglandins in the Induction of Osteoclastic Bone Resorption Associated with Experimental Tooth Movement*. *Journal of Dental Research*. 1983; 62: 877-881.

55. Nishimura, I., Szabo, G. *A local Pathophysiologic Mechanism of the Resorption of Residual Ridges: Prostaglandin as a Mediator of Bone Resorption. The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1988; 60: 381-387.
56. Lerner, H., Ransjö, M. *Prostaglandin E₂ causes a Transient Inhibition of Mineral Mobilization, Matrix Degradation, and Lysosomal Enzyme Release from Mouse Calvarial Bones In Vitro. Calcified Tissue International.* 1987; 40: 323-331.
57. Saito, S., Ngan, P., Saito, M., Davidovitch, Z. *Interactive Effects between Cytokines on PGE production by Human Periodontal Ligament Fibroblast In Vitro. Journal of Dental Research.* 1990; 69: 1456-1462.
58. Löning, T., Albers, K., Lisboa, P. *Prostaglandin E the Local Immune Response in Chronic Periodontal Disease. Journal of Periodontal Research.* 1980; 15: 525-535.
59. Akatsu, T., Takahashi, N. *Prostaglandins promote Osteoclast like Cell Formation by a Mechanism Involving Cyclic Adenosine 3', 5'-monophosphate in Mouse Bone Marrow Cell Cultures. Journal of Bone and Mineral Research.* 1984; 4: 29-35.
60. Sato, K., Kasano, K., Fujii, Y. *Tumor Necrosis Factor Type α (Cachectin) Stimulates Mouse Osteoblast-like Cells (MC3T3-E1) to Produce Macrophage-colony Stimulating Activity and Prostaglandin E₂. Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1987; 145: 323-329.
61. Tashjian, H., Voelkel, F. *Tumor Necrosis Factor- α (Cachectin) Stimulates Bone Resorption in Mouse Calvaria Via a Prostaglandin Mediated Mechanism. Endocrinology.* 1987; 120: 229-236.
62. Yamasaki, K., Shibata, Y., Rukuhari, T. *The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys. J. Dent. Res.* 1988; 61: 1444-1446.
63. Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Shibasaki, Y., Fukuhara, T. *Clinical application of Prostaglandin E₂ (PGE) upon Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod.* 1984; 85: 508-518.

-
64. Jørgensen, R., Stanholm, H., Host, A. Bone Formation induced in an Infant by Systemic Prostaglandin E₂ Administration. *Acta. Orthop. Scand.* 1988; 59: 464-466
65. Marks, H. M., Corn, H. (1992). *Atlas de Ortodoncia del Adulto, Tratamiento Funcional y Estético*. Ed. Masson-Salvat Odontología, España, 652pp.
66. Baumrind, A. A Reconsideration of the Propriety of the "Pressure-Tension" Hypothesis. *Am. J. Orthod.* 1964; 55: 12-22.
67. Grim, F. M. Bone Bending a Feature of Orthodontic Tooth Movement. *Am. J. Orthod.* 1972; 62: 384-393.
68. Fukada, E., Yasuda, I. On the Piezoelectric Effects of Bone. *J. Physiol. Soc. Jpn.* 1957; 12: 1158-1162.
69. Basset, C. A., Becker, R. O. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science.* 1962; 137: 1063-1064.
70. Zinco, A. N., Pawluk, R. J., Basset, C. A. Stress Induced Bioelectric Potentials in the Dentoalveolar Complex. *Am. J. Orthod.* 1973; 74: 17-27.
71. Zinco, A. N., Basset, C. A., Pawluk, R. J., Prountzos, G. In Vivo Bioelectric Potentials in the Dentoalveolar Complex. *Am. J. Orthod.* 1966; 66: 130-139.
72. Linge, L., Linge, O. B. Patient Characteristics and Treatment Variables Associated with apical Root Resorption during Orthodontic Treatment. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1991; 99: 35-43.
73. Goldson, L., Malmgren, O. Orthodontic Treatment of Traumatized Teeth. In: Andreasen, J. O., *Traumatic Injuries of the Teeth.* Philadelphia, 1981, W. B. Saunders Co.
74. Wickwire, N. A. The Effects of Tooth Movement upon Endodontically Treated Teeth. *Angle. Orthod.* 1974; 44: 235.

75. Weiss, S. D. *Root Resorption during Orthodontic Treatment in Endodontically Treated and Vital Teeth. Master's Thesis. Memphis, 1969, University of Tennessee College of Dentistry; Department of Orthodontics.*
76. Hamersky, P. A., Weimer, A. D., Taintor, J. F. *The Effect of Orthodontic Force Application on the Pulpal Tissue Respiration Rate in the Human Premolar. Am. J. Orthod. 1980; 77: 368-378.*
77. Mostafa, A. Y., Iskander, G. K., Mougoury, H. N. *Iatrogenic Pulpal Reactions to Orthodontic Extrusion. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 1991; 99: 30-34.*
78. Oppenheim, A. *Biologic Problems in Orthodontics. J. Am. Dent. Assoc. 1936; 23: 1849-1879.*
79. Popp, W. T., Artun, J., Linge, L. *Pulpal Response to Orthodontic Tooth Movement in adolescents: A Radiograph Study. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 1992; 101: 228-233.*
80. Steigman, S., Boym, R., Weireb, M., Michaeli, Y. *Dynamics of Tissue Changes found after Mechanical Loading of the Rat Incisor. A Three Dimensional Longitudinal Study of the Histopathologic Aspects. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 1993; 104: 492-505.*
81. Jones, M. C., Chan, C. *The Pain and Discomfort Experienced during Orthodontic Treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial of Two Initial Aligning Arch Wires. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 1992; 102: 373-381.*
82. Oliver, R. G., Knapman, Y. M. *Attitudes to Orthodontic Treatment. Br. J. Orthod. 1985; 12: 179-188.*
83. Jones, M. C., Richmond, S. *Initial Tooth Movement: Force Application and Pain-A Relationship?. Am. J. Orthod. 1985; 88: 111-116.*
84. Elton, D., Stanley, G., Burrows, G. *Psychological Control of Pain. London. Grune & Stratton. 1983; 25-45.*

85. Chumbley, B. A., Tuncay, C. O. *The Effect of Indomethacin (an aspirin-like drug) on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod.* 1986; 89: 312-314.
86. Vane, J. R. *Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drug. Nature (New Biol.)* 1971; 231: 232-235.
87. Sandy, J. R., Harris, M. *Prostaglandin and Tooth Movement. Eur. J. Orthod.* 1984; 6: 175-182.
88. Mohammed, A. H., Tatakis, D. N., Dziak, R. *Leukotrienes in Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1989; 95: 231-237.
89. Keeling, D.S., King, J.G. *Serum and Alveolar Bone Phosphatase changes reflect bone turnover during Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1993; 103: 320-326.
90. King, J.G., Keeling, D.S. *Histomorphometric study of Alveolar turnover during Orthodontic Tooth Movement. Bone* 1991; 12: 401-409.
91. Scheinin, A.M. *Microscopic observations in Living Dental Pulp II. The effect of Thermal Irritants on the Circulation of the Pulp in the Lower rat Incisors. Acta. Odont. Scan.* 1958; 16: 303-314.
92. Jost-Brinkmann, P., Stein, H. *Histologic investigation of the Human Pulp after Thermodebonding of Metal and Ceramic Brackets. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1992; 102: 410-417.
93. Anstending, H., Kronman, J. *A Histologic study of the Pulpal Reaction to Orthodontic Tooth Movement in Dogs. Angle. Orthod.* 1972; 42: 50-55.
94. Sweet, A.F. *Internal Resorption. Dent. Radiogr. Photogr.* 1969; 38: 4.
95. Weine, F.S. (1982). *Endodontic Therapy. Ed. Mosby Co. USA, 3ed, 327pp.*

96. *Ellis, J., Ganellin, C.R. (1990). Dictionary of Drugs. Chemical Data, Structures and Bibliographies. Ed. Chapman and Hall. Great Britain, 1303pp.*
97. *Pineda C. A. (1996). Tesis: "Análisis Computacional de la Estructura Electrónica de Fármacos Analgésicos Empleados en la Práctica Odontológica". Ciudad Universitaria, México D.F., Facultad de Odontología, UNAM.*