



01484 2
31

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

DETERMINACIÓN CUALITATIVA
DE PROSTAGLANDINAS E₁ Y E₂
EN TEJIDOS PERIODONTALES DE
RATAS AL INDUCIR FUERZAS
ORTODÓNCICAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN ODONTOLOGÍA

PRESENTA :

C.D.M.O. FRANCISCO JAVIER MARICHI RODRÍGUEZ



Tutora de Tesis

DRA. SANTA PONCE BRAVO

México, D.F. 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Cualquier tesis no publicada que avale el grado de Doctorado y depositada en la Biblioteca de la Universidad y de la Facultad de Odontología, queda abierta para inspección, y sólo podrá ser usada con la debida autorización. Las referencias bibliográficas pueden ser tomadas, pero sólo con el permiso del autor y el crédito se da posteriormente a la escritura y publicación del trabajo.

Esta tesis ha sido utilizada por las siguientes personas, que firman y aceptan las restricciones señaladas.

La biblioteca que presta ésta tesis deberá asegurarse de recoger la firma de cada persona que la utilice.

NOMBRE Y DIRECCIÓN

FECHA

**DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE PROSTAGLANDINAS E₁
Y E₂ EN TEJIDOS PERIODONTALES DE RATAS AL INDUCIR
FUERZAS ORTODÓNCICAS**

APROBADA POR:

Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero
ASESOR



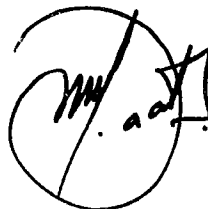
Dr. Héctor Sumano López
ASESOR



Dr. Emilio Castellanos Juárez
ASESOR



Dr. Miguel Ángel Araiza Téllez
ASESOR



Dra. Santa Ponce Bravo
DIRECTORA



ÍNDICE ANALÍTICO

CONTENIDO	PÁGINA
Resumen	1
Abstract	3
Introducción	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	27
Justificación	28
Hipótesis	29
Objetivos	30
Material y método	31
Resultados	42
Discusión	72
Conclusiones	75
Bibliografía	77
Curriculum vitae	84
Anexos	86

ÍNDICE DE FIGURAS

NO. DE FIGURA		PÁGINA
1	Muestra el aditamento con el cual se calculó el tamaño del resorte, el cual debería desarrollar una fuerza de 30g.	37
2	Se aprecia la forma en que se colocó la aparatología ortodóncica en el maxilar de la rata. Se observa el resorte colocado del incisivo derecho al primer molar del mismo lado.	38
3	Espécimen que corresponde al grupo no medicado sacrificado al tercer día de iniciado el experimento. Se observan al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de leve (+), en un aumento de 10X.	51
4	Se aprecian al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de moderado (++), en un aumento de 10X. Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al quinto día de iniciado el experimento.	52
5	Se observan al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de intenso (+++), en un aumento de 10X. Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento.	53
6	Se aprecian al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 20X.	55

NO. DE FIGURA		PÁGINA
7	Se observan al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se observa una expresión del anticuerpo específico PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo medicado con ketorolaco trometamina sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 20X.	56
8	Se observan al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se muestra una expresión del anticuerpo específico PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo GE3C. Aumento 20X.	57
9	Se observa al microscopio óptico de luz una zona de tensión del ligamento periodontal donde se presenta una expresión del anticuerpo específico a PGEs de moderada (++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al día quinto de iniciado el experimento. Aumento 20X.	58
10	Esta fotomicrografía nos permite observar que en la zona de presión del ligamento periodontal muestra una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo moderado (++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al día quinto de iniciado el experimento. Aumento 20X.	59
11	Se aprecia al microscopio óptico de luz zona del ligamento periodontal donde no se aplicaron fuerzas ortodóncicas (muestras control). Se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs de leve (+). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.	69
12	Microscópicamente se observó en la zona del ligamento periodontal donde se aplicaron fuerzas ortodóncicas (muestras experimentales). Se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.	70

NO. DE FIGURA		PÁGINA
13	La fotomicrografía nos permite observar la zona de presión de las papilas gingivales, donde se presentó una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.	70
14	Se muestra al microscopio óptico de luz la zona que corresponde a las papilas gingivales de control, que mostró una expresión del anticuerpo específico a PGEs en forma moderada (++). Este espécimen corresponde al grupo control no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X	71

ÍNDICE DE GRÁFICAS

NO. DE GRÁFICA		PÁGINA
1	En la variable DLT no se observan diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	45
2	Se observan en la variable DLP que no hay diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	46
3	Se aprecian en la variable KDLT diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	47
4	Se muestran en la variable KDLP diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	48
5	En la variable CDLT se observan diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE2, GE1 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	49
6	En este gráfico se observan en la variable CDLP diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.	50
7	Se observan las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLT1 con su homóloga control ILT1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	61

NO. DE GRÁFICA		PÁGINA
8	Se aprecian las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLP1 con su homóloga control ILT1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	62
9	Se muestran las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable CDLP1 con su homóloga control CILP1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	63
10	Se observan las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLT2 con su homóloga control ILT2, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	64
11	Se aprecian las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLP2 con su homóloga control ILP2, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	65
12	Se observan las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLT3 con su homóloga control ILT3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	66
13	Se muestran las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DLP3 con su homóloga control ILP3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	67
14	Se aprecian las diferencias de concentración de PGEs estadísticamente al comparar la variable DGP3 con su homóloga control IGP3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.	68

DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE PROSTAGLANDINAS E₁ Y E₂ EN TEJIDOS PERIODONTALES DE RATAS AL INDUCIR FUERZAS ORTODÓNCICAS

RESUMEN

Diferentes estudios han demostrado la participación activa de las prostaglandinas E (PGE₁ y PGE₂) en la remodelación del hueso alveolar durante movimientos ortodóncicos. Sin embargo se desconoce cual es el mecanismo exacto en el que participan; así como el papel específico que desempeñan en la remodelación de los tejidos periodontales. En ésta investigación se determinaron cualitativamente los niveles de PGEs en el ligamento periodontal y papilas gingivales de los primeros molares superiores derechos de ratas, para conocer el sitio de mayor influencia de las PGEs, es decir, si se presenta con mayor concentración en las zonas de presión o de tensión y como pueden ser afectados los niveles de PGEs al administrar antiinflamatorios no esteroideos. Se emplearon 63 ratas adultas machos de la cepa Long-Evans de 300 mg de peso aproximado, divididas en 3 grupos de 21 cada uno; subdividiéndose cada grupo en tres subgrupos de siete ratas cada uno. Dos de los subgrupos se medicaron, a uno se le administró ketorolaco trometamina y a otro clonixinato de lisina en dosis oral (ambos fármacos). Se colocó un resorte de acero inoxidable fijado con resina del primer molar superior derecho al incisivo del mismo lado, aplicando una fuerza de 30g. para provocar movimiento de mesialización del primer molar. Se utilizó el primer molar superior izquierdo como control. Los grupos se sacrificaron a los 3, 5 y 7 días. Se realizó la técnica de inmunohistoquímica con Avidina-Biotina anticuerpos monoclonales específicos para PGE₁ y PGE₂

de rata, para determinar los valores cualitativos de PGEs. Se determinaron valores de intenso (+++), moderado (++) , leve (+) y negativo (-). Los resultados mostraron una expresión intensa en el grupo de sacrificio de 7 días, la expresión fue moderada en el grupo de 5 días y una expresión leve se presentó en el grupo de 3 días. No hubo diferencias estadísticamente significativas de expresión de PGEs en las zonas de presión con respecto a las de tensión y tampoco hubo diferencias significativas de niveles de PGEs al comparar los subgrupos medicados con los no medicados; pero si se presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las zonas control con las zonas de trabajo. Estos hallazgos sugieren que las PGEs tienen igual importancia en los procesos de formación y reabsorción de los tejidos periodontales. El ketorolaco trometamina y el clonixinato de lisina quizá por ser fundamentalmente analgésicos y tener poco efecto antiinflamatorio no alteran significativamente a las PGEs. Estudios de Biología Molecular deben realizarse para comprender mejor los fenómenos biológicos presentes en la remodelación de tejidos periodontales al efectuar movimientos ortodóncicos.

PALABRAS CLAVE:

Prostaglandinas E, fuerzas ortodóncicas, tejidos periodontales, antiinflamatorios no esteroideos.

CUALITATIVE DETERMINATION OF PROSTAGLANDINS E IN PERIODONTAL TISSUES ON RATS INDUCING ORTHODONTIC FORCES

ABSTRACT

Different studies have demonstrated the active participation of the prostaglandins E₁ and E₂ (PGE₁ and PGE₂) in the alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement. Nevertheless do not it know the exact mechanism in which in take effect, also the studies of PGEs in periodontal tissue have not been enough aborded. The objective of this study was to determine the cualitative levels of PGE₁ and PGE₂ in the periodontal ligament and gingival papillas in maxillary right first molar of rat, to know the mayor influence place of the PGEs on the presure and tension zones and know the role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in this fact. In 63 male Long-Evans rats, three months old, aproximately 300 mg. weight, divided in three experimental groups of 21 each one. Each group was divided in three subgroups of seven rats, of wich two subgroups were medicated, one with ketorolac and other with lisine clonixinate by oral dosis. A closed coil spring was positioned form the rat's maxillary right first molar to the same side incisive, fixed with resin applyin a 30g. force to induce mesial movement at the first molar. The maxillary left first molar was used as control in all groups. The groups were sacrificed in 3, 5 and 7 days since the beginning of the experiment. Using the immunohistochemistry technique with Avidin-Biotin specific monoclonal PGE₁ and PGE₂ antibodies, determining the intense (+++), moderate (++) , light (+) and negative (-) values in each sample. The results show intense levels of PGE₁ and PGE₂ in the seventh day sacrificed

group, the expression was moderate in the fifth day group and in the third day group was light. No was significative difference in comparison presure and tension zones and in the medicated and non medicated groups. But statistically was difference in the comparison of control and experimental zones. This findings suggest that the PGEs can play an important role in the formation and resorption process on the remodelin of periodontal tissues.The ketorolac and lisine clonixinate no affect with significance at PGEs maybe because they are principally potents analgesics and low antiinflammatory drugs. The expression was more hight in the experimental zones than in the control zones. Further research should be done to increase knowledge in this area.

KEY WORDS:

Prostaglandins E, orthodontic forces, periodontal tissues, Nonsteroidal antiinflammatory drugs.

INTRODUCCIÓN

Un concepto bien conocido, que se ha vuelto tradicional, menciona que cuando se efectúan movimientos dentales, del lado de tensión se presenta aposición ósea, mientras que del lado de presión se observa absorción. Sobre esta idea se han realizado numerosas investigaciones con la finalidad de esclarecer completamente todos los sucesos que se presentan en el fenómeno del movimiento dental. Por otra parte se estudian los posibles factores que de alguna forma pudiesen alterar o modificar el movimiento de los dientes.

Se ha dado gran importancia a los mediadores químicos que participan en el metabolismo de los tejidos periodontales, lo cual ha resultado un tema demasiado extenso debido a la complejidad y variedad de las interacciones entre los diversos mediadores.

Las prostaglandinas son consideradas como sustancias muy importantes involucradas en los fenómenos vitales del organismo incluyendo los movimientos dentales. Sin embargo, todavía se desconocen varios aspectos específicos de los mecanismos de acción de dichas sustancias; por lo que esta investigación trató de encontrar alguna posible relación en cuanto a los niveles de PGEs en las zonas de aposición con respecto a las zonas de absorción en los tejidos periodontales. El objetivo del trabajo es encontrar resultados que ayuden a comprender un poco más el papel específico de las PGEs en los movimientos dentales ortodóncicos.

ANTECEDENTES

PROSTAGLANDINAS

En la década de los años 30's, se observó que el útero humano se contraía cuando era expuesto a semen humano, después, Goldblatt en Inglaterra y Von Euler en Suecia de manera independiente, reportaron contracción de músculo liso con actividad vasoconstrictora en fluido seminal y glándulas reproductoras accesorias. Von Euler identificó el material activo como un ácido lipídico soluble, al cual llamó prostaglandina.¹

Las prostaglandinas (PGs) son ácidos carboxílicos insaturados de 20 carbonos, con un anillo ciclopentano. Al paso del tiempo, mayor número de tipos de PGs se han descubierto. Además se encontraron otros compuestos fisiológicamente activos derivados del metabolismo del araquidonato; como son el tromboxano A₂ (TXA₂),² Prostaciclina (PGI₂),³ y los Leucotrienos.⁴

Las familias de Prostaglandinas, Leucotrienos, Tromboxanos y Prostaciclina son llamadas eicosanoides, porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20-carbonos y contienen tres, cuatro o cinco dobles ligaduras: 5, 8, 11, 14 ácido eicosatetraenoico (ácido araquidónico). En seres humanos, el araquidonato es el más abundante precursor y este se obtiene tanto como derivación del ácido linoleico (9, 12 ácido octadecadienoico) o de la ingestión diaria. El araquidonato es esterificado a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares o de otros lípidos complejos.

Cuando la concentración de araquidonato en la célula es muy baja, la biosíntesis de eicosanoides, dependerá de la disponibilidad de enzimas sintetizadoras de eicosanoides; las cuales promueven su liberación de almacenes celulares de lípidos, (principalmente la Fosfolipasa A₂ y la diacilglicerol lipasa que actúa en plaquetas). El aumento de la biosíntesis de

eicosanoides esta altamente regulado por estímulos hormonales, químicos y físicos.⁵

BIOSÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Hormonas, autacoides y mediadores químicos, aumentan la síntesis de eicosanoides presumiblemente por su interacción con receptores de membrana que activan proteínas G. Esto resulta tanto en una activación directa de fosfolipasa (C y/o A₂) como en una elevación de Ca²⁺ intracitoplasmático.⁶ Estímulos físicos (como la presión en un movimiento ortodónico) se cree que causan aumento del Ca²⁺ por perturbación de la membrana, por lo tanto se activa la fosfolipasa A₂.

La fosfolipasa A₂ hidroliza el enlace éster sn-2 de los fosfolípidos de membrana, (particularmente fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) con la liberación del araquidonato.

En contraste la fosfolipasa C rompe el enlace fosfodiéster, que resulta en la formación del 1, 2 diglicérido. El araquidonato es entonces liberado del diglicérido por acciones secuenciales de la diglicérido lipasa y la monoglicérido lipasa.⁷

Una vez liberado el araquidonato, una porción es rápidamente metabolizada a productos oxigenados a través de distintas enzimas, como las ciclooxigenasas y lipoxigenasas o citocromo P450s.

Las ciclooxigenasas producen a las prostaglandinas y tromboxanos, que pueden ser considerados análogos de compuestos no naturales como el ácido prostanoico y el ácido trombanoico respectivamente.

Las PGs de las series E y D son hidroxicetonas, mientras que las F_α son 1, 3 diol; Dichas PGs son productos del metabolismo de las prostaglandinas G (PGG) y H (PGH), endoperóxidos cíclicos. Las PGA, PGB y PGC son cetonas

insaturadas que no se producen enzimáticamente de la PGE, en procedimientos de extracción, y no pueden originarse de manera biológica.

La síntesis de PGs es efectuada de manera gradual a través de complejos enzimáticos microsomales. La primer enzima en la vía de síntesis, es la endoperóxido prostaglandina sintetasa, también llamada ciclooxigenasa de ácidos grasos. Existen dos isoformas de esta enzima: ciclooxigenasa -1 y -2, nombradas como COX-1 y COX-2.⁶ COX-1 es expresada comúnmente en casi todas las células; en contraste COX-2, no es normalmente expresada, pero puede ser inducida por ciertos factores del suero, citocinas y factores del crecimiento, y puede ser inhibida con la acción de glucocorticoides.

Las ciclooxigenasas tienen dos distintas actividades: Actividad de endoperóxido sintetasa que oxigena y hace cíclico a los ácidos grasos precursores no esterificados hacia una forma de endoperóxido cíclico (PGG); y otra actividad que convierte la PGG a PGH.⁸ PGG y PGH son químicamente inestables, pudiendo ser transformadas enzimáticamente a una variedad de productos que incluyen: PGI, TXA, PGE, PGF o PGD.^{9,10}

Isomerasas de la síntesis de PGE₂ y PGD₂ han sido identificadas. Una 9-ceto reductasa cataliza la interconversión de PGE₂ y PGF₂α en algunos tejidos.

El Endoperóxido PGH₂ también es metabolizado en dos compuestos inestables y altamente activos por la enzima tromboxano sintetasa. El tromboxano A₂ (TXA₂) que se convierte a tromboxano B₂ (TXB₂), el cual es estable e inactivo. La prostaciclina (PGI₂) se forma también de PGH₂, y pasa a ser rápidamente por acción de la prostaciclina sintetasa a ser un compuesto inactivo 6-ceto-PGF_{1α}.

Muchos tejidos son capaces de sintetizar PGG y PGH a través del precursor araquidonato, su destino dependerá de las enzimas específicas para formar el compuesto estable, de tal manera que se sintetizan PGI₂, TXA₂, PGE.¹¹

Los productos de las lipoxigenasas corresponden a hidroperóxidos lipídicos.^{4,10,11} El araquidonato actúa como sustrato con varias dobles

ligaduras en su configuración, y éste es metabolizado por lipoxigenasa a distintos productos con el grupo hidroperóxido en diferentes posiciones, dichos metabolitos son llamados ácidos hidroperóxeicosatetraenoicos (HPETES).

Los HPETEs son intermediarios inestables, análogos a las PGG o PGH, y son posteriormente metabolizados por una variedad de enzimas. Todos los HPETEs pueden ser convertidos a su ácido graso hidroxidado, ya sea por una peroxidasa o bien no enzimáticamente. La 5- Lipoxigenasa es la más importante de estas enzimas, y conlleva a la síntesis de Leucotrienos (Lts).¹²

Enzimas que contienen citocromo P450 metabolizan el araquidonato a varios metabolitos.¹³ Estos metabolitos incluyen 19- ó 20-hidroxi-araquidonato y ácidos epoxieicosatrienoicos.

Recientemente una vía no enzimática de conversión del araquidonato ha sido descubierta, proporcionando una nueva serie de agentes llamados isoprostanos.¹⁴ Estos compuestos tienen una estructura similar a los derivados de la ciclooxigenasa-PGs. Surgen *in vivo* de radicales libres que catalizan la peroxidación del araquidonato independientemente de la ciclooxigenasa.

Los isoprostanos identificados, son formados completamente *in situ* en los fosfolípidos y subsecuentemente liberados ya preformados. Consecuentemente la producción no es bloqueada por agentes que suprimen el metabolismo del araquidonato libre como agentes antiinflamatorios no esteroidales, o agentes antiinflamatorios esteroidales. Se ha postulado que los isoprostanos pueden contribuir a la fisiopatología de la respuesta inflamatoria insensitiva a los agentes antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales. La importancia es que esta vía de formación de eicosanoides es la vinculación con la mediación de radicales libres de tejidos dañados con un lípido bioactivo derivado de generación autacoide.¹⁴

INHIBICIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Varios de los pasos que han sido descritos en la biosíntesis de eicosanoides pueden ser inhibidos por diferentes fármacos. La inhibición de la fosfolipasa A₂ disminuye la liberación de precursores de ácidos grasos, por lo tanto la disminución de todos los metabolitos que derivan.¹⁵ A partir de que la fosfolipasa A₂ es activada por Ca²⁺ y calmodulina, ésta puede ser inhibida por drogas que reducen la disponibilidad de calcio.

Los Glucocorticoides también inhiben la fosfolipasa A₂, pero lo hacen indirectamente induciendo la síntesis de la proteína lipocortina;¹⁶ aunque recientemente se ha postulado que la expresión de la COX-2 es regulada por glucocorticoides endógenos.¹⁷

Los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina originalmente se encontró que impedían la síntesis de prostaglandinas a partir del araquidonato.¹⁸ Se sabe que estos fármacos inhiben la cicloxigenasa y por consecuencia inhiben la síntesis de PGG₂, PGH₂ y sus derivados. Sin embargo, estos fármacos no inhiben el metabolismo del araquidonato a través de la enzima lipoxigenasa. De hecho, la inhibición de la cicloxigenasa puede conducir a un incremento en la formación de Leucotrienos, debido a que queda mayor cantidad de araquidonato disponible para ser metabolizado por la lipoxigenasa.¹⁹

COX-1 y COX-2 difieren en su sensibilidad a la inhibición por ciertos fármacos antiinflamatorios.⁶ La inhibición selectiva de COX-2 puede considerarse una ventaja terapéutica, ya que esta isozima está probablemente involucrada en la producción de PGs en los sitios de inflamación, pero no en otros sitios como el tracto gastrointestinal y riñones; por lo que un inhibidor de COX-2 puede ser un antiinflamatorio sin efectos colaterales que alteren la función renal o produzcan ulceraciones gástricas.

CATABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS

Aproximadamente el 95% de las PGs son inactivadas durante su paso a través de la circulación pulmonar. Existen dos reacciones enzimáticas catabólicas: Un paso inicial relativamente rápido catalizado por una amplia distribución de enzimas específicas para las PGs, en el cual éstas pierden casi en su totalidad su actividad biológica; y un segundo paso relativamente lento, donde dichos metabolitos son oxidados por mecanismos enzimáticos. Inicialmente es la oxidación del grupo 15-OH a su correspondiente cetona a través de la enzima prostaglandina 15-OH dehidrogenasa (PGDH).

Posteriormente el compuesto 15-ceto es reducido a 13, 14 dihidro derivado, ésta reacción es catalizada por la enzima prostaglandina reductasa; un paso subsecuente consiste en la oxidación β ó ω de las cadenas de PGs, dando lugar a un ácido dicarboxílico, el cual es excretado en la orina como el mayor metabolito de la PGE₁ y PGE₂.²⁰

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las PGs presentan una gran diversidad de efectos farmacológicos, los más importantes se presentan a continuación:

En el sistema cardiovascular las PGEs son potentes vasodilatadores, la dilatación involucra arteriolas, precapilares, poscapilares; las venas largas no son afectadas por las PGEs. Sin embargo las PGEs pueden presentar efectos vasoconstrictores en sitios selectos.²¹

Las PGD₂ causan de manera igual tanto vasodilatación como vasoconstricción. En la mayoría de las redes vasculares incluyendo mesenterio, coronarias y renal, se presenta vasodilatación en concentraciones bajas al igual que puede ocurrir vasoconstricción. Una

excepción es la circulación pulmonar, en la cual la PGD_2 causa solamente vasoconstricción. La $PGF_{2\alpha}$ es un potente vasoconstrictor tanto en arterias pulmonares como venas.^{22,23}

La presión arterial generalmente disminuye en respuesta a las PGEs, y la corriente sanguínea a algunos órganos como el corazón y el riñón es incrementada. La salida del corazón generalmente es incrementada por la presencia de prostaglandinas de las series E y F.

La PGI_2 causa hipotensión con una potencia de aproximadamente cinco veces más que la PGE_2 . La reducción de la presión sanguínea es acompañada por un reflejo que incrementa el gasto cardíaco, el reflejo compuesto provoca relajación del músculo liso. La PGI_2 prácticamente no es metabolizado en los pulmones, del tal manera que funciona como modulador fisiológico vascular antagonista de los vasoconstrictores.

En sangre, las PGs modulan la función plaquetaria. La PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria y contribuye a las propiedades antitrombogénicas de las paredes vasculares intactas.²⁴

Las PGs provocan contracción o relajación de músculos, con relación a la vascularización de los mismos. En general las PGFs y PGD_2 contraen el músculo bronquial y traqueal, mientras que las PGEs provocan su relajación. Los padecimientos asmáticos son particularmente sensibles a $PGF_{2\alpha}$, la cual puede causar broncoespasmos intensos. Sin embargo las PGE_1 y PGE_2 pueden producir broncodilatación y algunas veces se ha observado broncoconstricción.^{22,25} Endoperóxidos de PGs y TXA_2 provocan constricción de músculo bronquial liso. La PGI_2 causa broncodilatación.

En útero no preñado, las PGFs y TXA_2 provocan contracción, mientras que las PGEs provocan relajación. En útero preñado se produce contracción uniforme por acción de PGFs y por bajas concentraciones de PGE_2 y PGI_2 . Altas concentraciones de PGE_2 producen relajación. La infusión intravenosa de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ a mujeres embarazadas producen incremento en el tono uterino así como también aumento en la frecuencia e intensidad de las

contracciones uterinas. Las PGs aceleran la evolución del embarazo, aunque lo hacen con menor intensidad que la oxitocina.²¹

El principal músculo longitudinal que recorre de estómago a colon sufre contracción al estimularse con PGEs así como con PGF₂. Mientras que músculos circulares gastrointestinales se relajan en respuesta a PGEs y se contraen ante PGFs.^{26,27} PGEs y PGI₂ inhiben la secreción ácida gástrica estimulada por el alimento, histamina o gastrina; el volumen de secreción, la acidez y el contenido de pepsina son reducidos por acción sobre células secretoras. Además las prostaglandinas son vasodilatadoras de las mucosas gástricas, y las PGEs incrementan la secreción de moco en el estómago e intestino delgado. Todos estos efectos ayudan a mantener la integridad de la mucosa gástrica, ya que también se inhiben daños gástricos que pueden ser ocasionados por agentes causantes de úlceras duodenales o gástricas. Finalmente las PGEs y PGFs estimulan el movimiento de agua y electrolitos dentro de la luz intestinal, de tal manera que la administración oral de PGs puede ocasionar diarrea, además de vómitos, náuseas.²⁷

En riñón las PGs promueven la excreción de agua efectuando alteraciones en la corriente sanguínea renal así como también a nivel tubular. PGE₂ y PGI₂ incrementan la corriente sanguínea renal provocando diuresis. Las PGEs inhiben la reabsorción de agua inducida por la hormona antidiurética;²⁸ y también inhiben la reabsorción de cloruro que se presenta en la porción ascendente del asa de Henle.²⁹

Las PGE₂, PGI₂ y PGD₂ causan secreción de renina de la corteza renal.³⁰

En el Sistema Nervioso Central, se ha manejado la teoría de que la liberación de PGE₂ en el Hipotálamo explica los mecanismos de inducción de fiebre, pero esta explicación se encuentra en discusión.³¹

Las PGEs son causantes de producir dolor, al estimular nociceptores de fibras nerviosas aferentes.^{31,32}

Una gran variedad de tejidos endocrinos responden ante la estimulación de PGs. La PGE₂ incrementa los valores de concentración plasmáticos de

hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona del crecimiento (GH), prolactina y gonadotropinas.³³ Además estimula la producción de esteroides, la liberación de insulina, hormonas tiroideas y progesterona.³⁴

Los metabolitos vía lipoxigenasa del araquidonato también son considerados efectos endócrinos; 12 HETE estimula la liberación de aldosterona, y ésta a su vez la liberación de angiotensina II, pero no de ACTH.³⁵ El 12 HETE también regula la glucosa a través de liberación de insulina.³⁶

Las PGEs inhiben la tasa basal de lipólisis en los adipocitos, también ejercen efectos parecidos a los de la insulina para regular el metabolismo de los carbohidratos, y tienen efectos parecidos a los de la hormona paratiroidea en la movilización de Ca^{2+} en el tejido óseo;³⁶ lo cual puede repercutir en el movimiento dental, al realizarse la remodelación de hueso alveolar, que resulte en la aceleración de dicho proceso de remodelación, ya que las PGEs se encuentran presentes en los tejidos periodontales que son sujetos a fuerzas de tipo ortodóncico. Además de la correlación que existe entre todos los fenómenos en que participan las PGEs descritas anteriormente y los fenómenos biológicos observados en los movimientos dentales.

RECEPTORES ESPECÍFICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

La diversidad de efectos de las PGs, se da por la presencia de una gran variedad de receptores que median sus acciones. Coleman en 1994,³⁷ clasificó a los receptores de acuerdo: a su sitio de acción principal (músculo liso y plaquetas), a su mecanismo de acción específico (segundos mensajeros) y a sus agonistas naturales y sintéticos. Los receptores recibieron su nomenclatura de acuerdo a la prostaglandina natural a la cual presentan gran afinidad, por lo que se clasificaron en cinco tipos principales: DP (PGD); FP (PGF); IP (PGI_2); TP (TXA_2) y EP (PGE).

Los receptores EP se subdividen en EP₁ (contracción de músculo liso), EP₂ (relajación de músculo liso), EP₃ y EP₄ basados en información fisiológica y de clonación molecular.³⁸

La información de este tema no es completa sus funciones específicas todavía se desconocen por lo que se requieren mayores investigaciones al respecto.³⁹

Cuadro que muestra los receptores específicos para las prostaglandinas (Tomado de: Toh H, Ichikawa A and Naruyima S. 1995).³⁸

Receptor Prostaglandina	Agonista Natural	Segundo Mensajero
DP	PGD₂	AMPC↑
EP1	PGE, PGE₂α	IP₃, DAG, Ca²⁺
EP2	PGE	AMPC↓
EP3	PGE	AMPC↓
FP	PGF₂α	AMPC↑↓
IP	PGI₂, PGE	IP₃, DAG, Ca²⁺
TP no plaquetario	TXA₂, PGH₂, PGD₂, PGF₂α	AMPC↑
TP plaquetario	TXA₂, PGH₂	IP₃, DAG, Ca²⁺

↑: Incremento de segundos mensajeros.

↓: Disminución de segundos mensajeros.

Todos los receptores identificados para las prostaglandinas, se activan a través de proteínas G.³⁷ Dos segundos mensajeros han sido asociados con la acción de PGs en plaquetas y músculo liso llamados: Estimulación de adenilciclase (aumenta el AMPC), Inhibición de adenilciclase (reduce el AMPC) y Estimulación de fosfolipasa C (aumenta la formación de diacilglicerol y de 1,4,5 trifosfato de inositol, tendiendo a incrementar el Ca²⁺ intracitoplasmático).

Actualmente no existe un antagonista selectivo y potente para los receptores de las prostaglandinas antes mencionados, que pueda utilizarse clínicamente. En el caso específico de los receptores EP, se están desarrollando compuestos antagonistas, dentro de los cuales se encuentran

proteínas las cuales son SC 19220,⁴⁰ para el receptor EP₄ se desarrolla AH 23848 B.⁴¹

LAS PROSTAGLANDINAS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA E INMUNE

Las prostaglandinas y leucotrienos son liberados por el huésped ante estímulos mecánicos (fuerzas ortodónicas), térmicos, químicos, bacterianos; que contribuyen de manera muy importante en la génesis de los signos y síntomas de la inflamación.^{4,31,32} Los leucotrienos tienen un poder elevado para afectar la permeabilidad vascular. Las prostaglandinas aparentemente no afectan de manera directa la permeabilidad vascular, pero la PGE₂ y PGI₂ aumentan marcadamente la formación del edema y la infiltración de leucocitos a través de la promoción de corriente sanguínea al sitio de la inflamación.

Además potencializan el dolor que se produce en conjunto con otros autacoides como la bradicinina. Sin embargo, las PGEs inhiben la participación de linfocitos en reacciones de hipersensibilidad tardía, inhiben también la liberación de hidrolasas y enzimas lisosomales provenientes de neutrófilos. Las PGEs poseen una potente actividad osteolítica, pudiendo provocar hipercalcemia.

INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio involucra eventos que pueden ser estimulados por diversos factores. Cada tipo de estímulo en particular, provoca patrones de respuesta característicos, pero que en lo general son muy parecidos.

Macroscópicamente, la respuesta se caracteriza por signos clínicos, como: eritema, edema, hiperalgesia, dolor y pérdida de la función.

La respuesta inflamatoria ocurre en tres fases, cada una mediada aparentemente por diferentes mecanismos: una primera fase, transitoria, caracterizada por vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar. Una segunda fase tardía, caracterizada por infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Y una tercera fase crónica, en la cual la degeneración y fibrosis de los tejidos se puede presentar.^{42,43}

Numerosos tipos de leucocitos juegan un papel importante en la inflamación. Sin embargo se han planteado ideas que enfatizan la promoción de migración celular fuera de la microvasculatura; al respecto, estudios recientes han examinado el papel de células endoteliales y otras moléculas de adhesión celular que incluyen selectinas E, P y L; molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1) e integrinas leucocitarias en la adhesión de leucocitos, plaquetas y endotelio en los sitios de inflamación.^{44,45}

Las células endoteliales activadas juegan un papel clave en el envío de señales específicas a células blanco circulantes, para ser atraídas al sitio de la inflamación. La expresión de diferentes moléculas de adhesión, varía de acuerdo a los diferentes tipos de células involucradas en la respuesta inflamatoria; así, la expresión de la selectina E está restringida en primera instancia a las células endoteliales y ésta aumenta en los sitios de inflamación.⁴⁵

La selectina P se expresa predominantemente en plaquetas y células endoteliales y es aumentada por las citocinas. La L-selectina es expresada por leucocitos, se aumenta con la activación de éstos.⁴⁵

La adhesión celular parece ocurrir por el reconocimiento de carbohidratos y glucoproteínas de la superficie celular sobre células circulantes por medio de adhesión de moléculas cuya expresión ha sido aumentada en células residentes. De esta manera, la activación endotelial resulta en la adhesión de

leucocitos por sus interacciones con las expresadas L-, P- selectinas; mientras que las células endoteliales expresan E- selectina que interactúa con glucoproteínas de la superficie leucocitaria. El ICAM-1 endotelial interactúa con integrinas de leucocitos. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs) pueden inhibir la expresión o actividad de algunas de estas moléculas de adhesión, lo cual todavía no se conoce, actualmente se encuentra bajo investigación.^{46,47}

Las células inflamatorias en los sitios de daño, involucran interacciones con numerosos tipos de mediadores solubles, además de las moléculas de adhesión ya descritas. Dichos mediadores incluyen el factor del complemento C5a, factor activador de plaquetas, leucotrienos; que pueden actuar como quimiotácticos agonistas.

Varias citocinas diferentes también aparecen y juegan un papel esencial en la orquestación de los procesos inflamatorios, especialmente la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).⁴²

La IL-1 y el TNF son derivados de células mononucleares y macrófagos fundamentalmente, aunque los pueden sintetizar otras células; dichos mediadores inducen la expresión de numerosos genes que promueven la síntesis de una variedad amplia de proteínas que participan de los eventos inflamatorios. La IL-1 y el TNF son considerados como los principales mediadores de las respuestas biológicas a endotoxinas (Lipopolisácaridos bacterianos), y otras infecciones. IL-1 y el TNF parecen trabajar en conjunto con factores del crecimiento, otras citocinas como IL-8 producen respuestas proinflamatorias que incluyen inducción de fiebre, sueño, anorexia, movilización y activación de leucocitos polimorfonucleares; inducción de enzimas cicloxigenasa y lipoxigenasa; incremento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de células B, de células T y células "asesinas" naturales; estimulación de la producción de otras citocinas. Otras acciones incluyen fibrosis y degeneración tisular de la fase crónica

proliferativa de la inflamación, estimulación de proliferación de fibroblastos, inducción de colagenasa y activación de osteoblastos y osteoclastos.⁴²

Otras citocinas (IL-2, IL-6 e IL-8) y factores del crecimiento participan en las manifestaciones de la respuesta inflamatoria; así como péptidos, en los que se distingue la sustancia P, la cual promueve el dolor en las fibras nerviosas.

También existen mediadores que inhiben la respuesta inflamatoria, con actividad antiinflamatoria, éstos incluyen:

El factor de crecimiento transformante β_1 (TGF- β_1) incrementa la formación de matriz extracelular, también actúa como inmunosupresor. La interleucina 10 (IL-10) la cual tiene efecto inhibitorio sobre los monocitos y provoca decremento de formación de prostaglandina E₂. El interferón Gamma (IF γ), que provoca actividad mielosupresiva e inhibe la síntesis de colágena y la producción de colagenasa por macrófagos.⁴²

La histamina fue uno de los mediadores de la inflamación en ser identificados primero. La histamina se almacena en los mastocitos y se libera como resultado del contacto con anticuerpos (IgE) en respuestas de hipersensibilidad inmediata y respuestas alérgicas.⁴⁸ La bradicinina y serotonina también participan en la mediación de la inflamación, produciendo estimulación de terminaciones nerviosas libres, vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y síntesis de PGs.⁴⁹

Las prostaglandinas son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria en sus actividades biológicas como ya ha sido descrito en detalle, sus acciones se enfocan a promover la migración de leucocitos e incrementar la corriente sanguínea a la zona dañada.

Las PGEs también producen dolor, ya que sensibilizan a los receptores a estimulación mecánica o química, como resultado de disminuir el umbral de los receptores polimodales de las fibras C.⁵⁰

Las interleucinas I β , IL-6; interferón alfa (IF α) y beta (IF β); TNF α provocan en la respuesta inflamatoria un incremento de PGE₂ en los órganos

circunventriculares en proximidad al área hipotalámica. La PGE₂ incrementa el AMPc, el cual estimula al hipotálamo para producir un aumento de la temperatura corporal.⁵¹

INHIBICIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

El principal efecto de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), es la inhibición de la producción de PGs.

Los productos de la cicloxigenasa de PGG₂ y PGH₂ difieren dependiendo del tejido, o de las actividades metabólicas enzimáticas para PGG₂ y PGH₂ que se presenten. El ácido araquidónico también puede ser convertido vía 12-lipoxigenasa a 12-HPETE y 12-HETE; o vía lipoxigenasa 5-lipoxigenasa a una variedad de leucotrienos.

Los NSAIDs inhiben la enzima cicloxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no inhiben la lipoxigenasa por lo que no suprimen la formación de leucotrienos.¹⁵

Los NSAIDs en su mayoría son ácidos orgánicos y funcionan como inhibidores competitivos de la actividad de la cicloxigenasa. Los NSAIDs pueden ser divididos en dos grupos: de vida media corta (<6 horas) y de vida media larga (>10 horas).⁵²

Los NSAIDs más comúnmente utilizados inhiben de manera no selectiva la COX-1 y COX-2 o bien tienen una selectividad pobre sobre la isoforma COX-1. Una excepción es la nabumetona, la cual preferentemente inhibe COX-2, por lo que este fármaco presenta excelentes efectos antiinflamatorios y una baja incidencia de efectos ulcerogénicos característicos de fármacos como la aspirina y homólogos. Se hacen actualmente investigaciones para

desarrollar NSAIDs con alta selectividad hacia COX-2 y baja selectividad a COX-1.^{53,54,55}

Sin embargo existen evidencias de que dosis terapéuticas de aspirina y otros NSAIDs reducen la biosíntesis de PGs en seres humanos a través de la ciclooxigenasa reflejándose en su actividad antiinflamatoria.⁵⁶

EFFECTOS Y ACTIVIDADES TERAPEÚTICAS DE LOS NSAIDs

Todos los NSAIDs poseen propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias.

Cuando se emplean como analgésicos, estos fármacos comúnmente son efectivos contra dolores leves a moderados, ya que no tienen la misma potencia que los analgésicos opiáceos.

Los NSAIDs como antipiréticos, reducen la temperatura del cuerpo en estados febriles, pero en dosificación prolongada causan toxicidad, por ejemplo la fenilbutazona.

Como antiinflamatorios los NSAIDs son utilizados en tratamientos de desordenes musculoesqueletales como artritis reumatoide, osteoartritis u otro tipo de lesiones o agresiones al sujeto; los NSAIDs proporcionan solamente alivio sintomático cuanto el dolor y la inflamación están asociadas a enfermedad, pero esto no significa que contrarresten la progresión de ésta.⁵⁷

Dentro de los efectos no deseados de los NSAIDs, el más común es la propensión a inducir úlcera gástrica o intestinal, la cual puede ir acompañada de anemia resultante de la pérdida de sangre.⁵⁸

Dichos daños gástricos pueden ser causados por dos mecanismos distintos: una irritación local por administración oral de la droga que permite una difusión regresiva del ácido dentro de la mucosa gástrica y produce daño. Una administración parenteral también puede causar daño y sangrado,

ya que la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas, especialmente PGI₂ y PGE₂, las cuales son agentes protectores de la mucosa gástrica (inhiben la secreción ácida del estómago, aumentan el flujo sanguíneo de las mucosas y promueven la secreción de moco protector en el intestino) pueden hacer al estómago más susceptible a dañarse. La administración de PGE₁ (misoprostol) en conjunto con NSAIDs puede prevenir la ulceración gástrica y duodenal.⁵⁹

La función plaquetaria es alterada por los NSAIDs, ya que evitan la formación de plaquetas, inhibiendo el tromboxano A₂, el cual es un potente agregador plaquetario; por lo que los NSAIDs presentan una tendencia a incrementar el tiempo de sangrado.⁶⁰

Los NSAIDs prolongan el período de gestación. Las prostaglandinas de las series E y F son potentes agentes uterotrópicos, y su síntesis por el útero se incrementa dramáticamente unas horas antes del parto, por lo que se ha postulado que las PGs tienen una participación importante en la iniciación y progresión del trabajo de parto. Algunos NSAIDs han sido utilizados como agentes tocolíticos para inhibir la labor del parto.⁶¹

Los NSAIDs tienen un efecto leve sobre las funciones renales causan una disminución del fluido sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular.

También los NSAIDs presentan efectos hemodinámicos en el riñón, promueven la retención de sal y agua reduciendo la inhibición inducida por PGs tanto de reabsorción de cloruro y la acción de la hormona antidiurética. Esto puede causar edema en pacientes tratados con NSAIDs.^{62,63}

Los NSAIDs promueven la hipercalcemia a través de varios mecanismos incluyendo un aumento de reabsorción de K⁺ como resultado de una disminución de disponibilidad de Na⁺ en el túbulo distal y la supresión de PGs que inducen la secreción de renina.⁶⁴

Ciertos individuos pueden desarrollar intolerancia a la aspirina y demás NSAIDs; esto se manifiesta por síntomas como rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laringeal,

broncoconstricción, hipotensión y choque. Sin embargo esta intolerancia es rara en niños, puede ocurrir en pacientes adultos de edad media.⁶⁵

KETOROLACO TROMETAMINA

El ketorolaco es un analgésico potente con moderado efecto antiinflamatorio. Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, inhibe la agregación plaquetaria y promueve ulceraciones gástricas. Cuando se administra tópicamente en el ojo presenta buena actividad antiinflamatoria.⁶⁶

El ketorolaco es absorbido rápidamente vía oral o bien intramuscular, alcanzando su pico de concentración plasmática en 30 a 50 minutos.

La biodisponibilidad es aproximadamente del 80%, es excretado con una velocidad cuya vida media es de 4 a 6 horas. Su excreción es por vía urinaria en un 90%; el 60% es excretado sin cambio, mientras que el restante es conjugado a ácido glucorónico.

El ketorolaco administrado con la sal trometamina (Dolac^{MR}), es utilizado en dolor posoperatorio vía intramuscular a dosis de 30 a 90 mg. En vía oral a dosis de 5 a 30 mg es utilizado para el tratamiento de dolor crónico y dolores en general en los cuales la aspirina no presenta efectos aceptables. Tópicamente puede usarse como antiinflamatorio en tratamientos oculares.

Los efectos tóxicos del ketorolaco incluyen somnolencia, disnea, dolor de cabeza, dolor gastrointestinal, dispepsia y náuseas.⁶⁷

CLONIXINATO DE LISINA

Es un analgésico derivado del ácido antranílico. Inhibe la síntesis de las prostaglandinas de la serie E y F, las cuales estimulan neuroreceptores del dolor.

El clonixinato de lisina se absorbe completamente en el estómago, iniciando su actividad dentro de 15 a 30 minutos después de su administración, alcanzando su pico de concentración sérica después de una hora de su administración. No se deposita en mucosa gástrica por lo que tiene un índice mínimo ulcerogénico. No interviene en la coagulación por lo que no afecta el tiempo de sangrado. Es metabolizado parcialmente a nivel hepático y se elimina vía renal. El clonixinato de lisina se administra en dolor crónico o agudo, dolor posquirúrgico, traumatismos, artritis y odontalgias. No se indica en pacientes embarazadas, hipersensibles o con úlceras pépticas activas. Sus efectos tóxicos incluyen náuseas, mareos y somnolencia.

Se administra en dosis vía intramuscular de 100 a 200 mg y dosis de 125 a 250 mg por vía oral.⁶⁸

MOVIMIENTOS ORTODÓNCICOS

Como se ha mencionado, las prostaglandinas ejercen una acción importante en los mecanismos inflamatorios y otras funciones vitales del organismo. La participación de las PGEs en los movimientos dentales ortodóncicos ha sido demostrada, así como la interrelación de éstas con algunas hormonas, mediadores químicos y células.

En los movimientos dentales ortodóncicos se genera un proceso de remodelación que involucra reabsorción de hueso asociado al lado de presión y formación de hueso asociado al lado de tensión.⁶⁹ En dicha remodelación del hueso se presenta también una remodelación de asociados a una reacción inflamatoria donde participan numerosos factores como hormonas, neurotransmisores, mediadores químicos, matrices extracelulares, vitaminas, ritmos biológicos, segundos mensajeros.⁷⁰⁻⁷⁷

Se ha reportado la presencia de PGEs en el ligamento periodontal durante la realización de movimientos dentales ortodóncicos como un factor importante que interactúa con los factores antes mencionados.

Yamasaki y cols. aplicaron PGE₁ localmente (10 µg por sitio) a changos *Macaca fuscata* y posteriormente a humanos con aparatología ortodóncica, observando un aumento de casi el doble de movimiento dental con respecto a sus controles, concluyendo que la administración local de PGE₁ es un método efectivo para acelerar los movimientos dentales ortodóncicos.⁷⁸⁻⁷⁹

Lee en un estudio donde compara la aplicación de PGE₁ vía local y vía sistémica; reporta mayor reabsorción ósea en los grupos donde administró PGs vía sistémica con respecto a la administración local.⁸⁰

Boekenoogen y cols. reportan incremento de la absorción radicular al inyectar PGE₂ localmente durante un período de 2 semanas en el lado de presión en movimientos dentales ortodóncicos.⁸¹

Se ha reportando que ante la presencia de fuerzas ortodóncicas que ejercen un estímulo mecánico, se produce aumento de AMPc y éste a su vez promueve el aumento de síntesis de PGEs en el ligamento periodontal. Así como que el AMPc y Ca²⁺ intracelular funcionan como segundos mensajeros induciendo actividad osteoclástica.^{82,83}

Se ha demostrado que durante la reabsorción ósea de tejidos periodontales durante las primeras fases de movimientos dentales ortodóncicos, se detecta en el fluido crevicular gingival mayor cantidad de PGEs e IL-1β las cuales disminuyen sus niveles paulatinamente en los días subsiguientes (7 días) al inicio de la activación con aparatología ortodóncica.⁸⁴

También se ha investigado la influencia de los antiinflamatorios no esteroideos en la realización de movimientos dentales ortodóncicos, ya que dichos antiinflamatorios son utilizados frecuentemente para aliviar las molestias provocadas por los movimientos ortodóncicos, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas lo cual pudiese repercutir en la realización de dichos

movimientos; reportándose que el ibuprofén es un excelente analgésico que actúa de manera muy eficiente aún mejor que al ácido acetilsalicílico en los casos de dolor generado por tratamiento de ortodoncia.⁸⁵

Se ha reportado que el analgésico indometacina (antiinflamatorio no esterooidal) suprime la aparición de osteoclastos e inhibe la reabsorción de hueso alveolar al ser administrado localmente.⁸⁶

Se ha estudiado la influencia de los antiinflamatorios no esteroideos sobre los procesos de remodelación ósea en movimientos dentales según su vía de administración concluyendo que la administración local afecta directamente dichos procesos.⁸⁷

No se ha determinado si las prostaglandinas E_1 , E_2 se encuentren en la misma concentración del lado de aposición, con respecto al lado de resorción ya que en ambos lados se realiza aparentemente distinta actividad, por lo tanto tal vez varíen las concentraciones, y será interesante el conocer que lado es más afectado al administrar sistemáticamente los fármacos ya mencionados.

En el presente trabajo se retoma el concepto ya clásico del lado de tensión-aposición y lado de presión-absorción durante el movimiento dental, y se pretende analizar los eventos que se presentan en la zona de presión y tensión tomando en consideración exclusivamente a las prostaglandinas (PGE_1 y PGE_2), con la intención de hacer una determinación cualitativa y encontrar posibles diferencias que se puedan presentar en ambos lados, que ayuden a esclarecer su participación específica en el movimiento dental.

Por otro lado se pretende determinar la influencia que pueden tener el ketorolaco trometamina y el clonixinato de lisina en la concentración de PGE_1 y PGE_2 en el ligamento periodontal y papilas gingivales. Dichos fármacos administrados sistémicamente, al modificar la respuesta inflamatoria según los antecedentes antes expuestos, y por lo tanto puedan alterar el metabolismo del movimiento dental, así como la influencia que pudiesen tener la administración de ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce si existen diferencias en los niveles de concentración de PGE_1 y PGE_2 en los lados de presión y tensión del ligamento periodontal y de las papilas gingivales, al inducir fuerzas ortodóncicas, ya que pudiesen presentarse diferencias dependiendo de cada función específica es decir para la formación y para la destrucción de hueso principalmente, así como conocer la asociación que se pudiese presentar al administrarse ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina en dichas funciones.

Debido a lo expuesto en los antecedentes, las PGEs por sus acciones promueven de manera importante la absorción ósea, pero debido a la diversidad de las funciones de las PGEs, quizá también puedan promover la formación ósea por mecanismos indirectos.

JUSTIFICACIÓN

El concepto de la participación de la PGEs en el movimiento dental parece estar completamente demostrado, sin embargo se desconoce si tienen la misma importancia, participación y concentración en los diferentes lados del movimiento, es decir, tanto en el lado de presión como en el lado de tensión. Así como también la relación que puede tener la administración sistémica de Ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina en los niveles de concentración de las PGEs en el ligamento periodontal y papilas gingivales.

Durante el tiempo en que se efectúan los tratamientos de ortodoncia, los pacientes hacen uso de analgésicos para contrarrestar el dolor provocado por las activaciones de los aditamentos ortodóncicos, los cuales pudiesen bloquear la formación o reabsorción ósea, ocasionando con ello prolongar el tratamiento. Estos analgésicos comúnmente empleados son de tipo esteroidal, y actualmente la comercialización de analgésicos no esteroidales y su uso obliga a realizar estudios para establecer y determinar el efecto que tienen sobre los niveles de PGEs en tejidos periodontales, lo que puede afectar el curso del tratamiento.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe diferencia estadísticamente significativa en la concentración de PGE₁ y PGE₂ en el ligamento periodontal y las papilas gingivales del lado de presión con respecto al lado de tensión, durante movimientos ortodóncicos.

HIPÓTESIS ALTERNA

La administración de ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina no modifican de manera estadísticamente significativa las concentraciones de PGE₁ y PGE₂ en el ligamento periodontal y las papilas gingivales.

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia estadísticamente significativa en la concentración de PGE₁ y PGE₂ en el ligamento periodontal y las papilas gingivales del lado de presión con respecto al lado de tensión, durante movimientos ortodóncicos.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

Lado de presión (P)

Lado de tensión (T)

Ketorolaco trometamina (K)

Clonixinato de lisina (C)

Variables dependientes

PGE₁

PGE₂

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar cualitativamente las concentraciones de PGE₁ y PGE₂ en el ligamento periodontal y las papilas gingivales del primer molar superior de ratas, y la influencia de la administración de NSAIDs, al inducir movimientos ortodóncicos, por medio de técnicas inmunohistoquímicas diferenciando el lado de presión y el lado de tensión.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la concentración cualitativa de PGE₁ y PGE₂ en el lado de presión y el lado de tensión en el ligamento periodontal y papilas gingivales del primer molar superior derecho, mediante técnica de inmunohistoquímica en ratas no medicadas.
- Determinar cualitativamente con técnica de inmunohistoquímica la concentración de PGE₁ y PGE₂ en el lado de presión y el lado de tensión del ligamento periodontal y papilas gingivales del primer molar superior derecho en ratas medicadas con ketorolaco trometamina.
- Determinar cualitativamente con técnica de inmunohistoquímica la concentración de PGE₁ y PGE₂ en el lado de presión y el lado de tensión del ligamento periodontal y papilas gingivales del primer molar superior derecho en ratas medicadas con clonixinato de lisina.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIALES

EQUIPO

- Histokinette.
- Microtomo y cuchillas.
- Afilador de cuchillas.
- Centrífuga.
- Microcentrífuga.
- Mezcladora para microtubos.
- Plancha.
- Microscopio.
- Fotomicroscopio (Axiophot-Carl Zeiss).
- Escarchador de hielo.
- Refrigerador.
- Congelador.
- Batería para tinción con hematoxilina y eosina.
- Batería para tinción con técnica de inmunoperoxidasa.
- Canastillas para tinción.
- Micropipeta de 200-1000 microlitros.
- Micropipeta de 200 microlitros.
- Pipeta de bomba GR 10.
- Cronómetro.
- Lápiz de diamante.
- Pinzas.
- Tijeras.

CRISTALERÍA

- Portaobjetos con pantalla y cubreobjetos.
- Pipetas de 10 ml.
- Frascos con tapa de rosca de 5 ml.
- Frascos con tapa de rosca de 1000 ml.
- Frascos de Coplin.
- Vaso de precipitado de 2000 ml.
- Vaso de precipitado de 1000 ml.
- Vaso de precipitado de 500 ml.
- Vaso de precipitado de 250 ml.
- Vaso de precipitado de 100 ml.
- Vaso de precipitado de 25 ml.
- Probeta de 1000 ml.
- Probeta de 500 ml.
- Probeta de 100 ml.
- Probeta de 50 ml.
- Cajas de Petri.

ORTODÓNCICOS

- Resorte cerrado de .006 x .022 de pulgada (3M Unitek, Monrovia CA).
- Pinzas How.
- Kit de resina de autopolimerización de un paso para ortodoncia (Medental).

OTROS ACCESORIOS

- Botes de plástico de 400 ml.
- Botes de plástico de 200 ml.
- Botes de plástico de 50 ml.
- Botes de plástico de 15 ml.
- Tubos de polipropileno para microcentrífuga de 1.5 ml.
- Colgadero redondo de flotación para tubos de 1.5 ml.
- Puntas para micropipeta de 0-200 ml.

REACTIVOS

- Hematoxilina de Harris.
- Eosina.
- Cloruro de sodio (NaCl).
- Cloruro de potasio (KCl).
- Fosfato de potasio (KH_2PO_4).
- Fosfato de sodio (Na_2HPO_4).
- Etanol.
- Metanol.
- Xilol.
- Ácido Clorhídrico.
- Hidróxido de amonio (NH_4OH).
- Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2).
- Tris base (pH=8.0).
- Tetraclorhidrato de diaminobenzidina (DAB).
- LSAB.
- Suero de caballo concentrado.
- Agua desionizada.

- Agua destilada.

ANTICUERPOS

- PGE₁ y PGE₂ kit (Sigma Chemical)
- ABC Kit 4002 (Laboratorios Vector)

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

- Solución salina amortiguada (PBS).
- Preparación de 2 litros.
- Reactivos:

NaCl	20g.
KCl	0.50g.
Na ₂ PO ₄	2.89g.
K ₂ PO ₄	0.50g.

Los reactivos se colocaron en un matraz y se disolvieron lentamente en 1800 ml de agua desionizada utilizando el agitador magnético. Se midió pH lo cual debía ser de 7.2 y se agregó agua hasta tener exactamente dos litros (usando probeta). Cuando el pH era menor de 7.2 se utilizó el ión NaOH (hidróxido de sodio). Cuando el pH era mayor de 7.2 se agregó HCL (ácido clorhídrico). Se vaciaron en tubos de 400 ml, y puso 200 ml en cada uno. Se esterilizó a 15 libras de presión durante 20 minutos.

Suero normal al 10% (Blocking Buffer BB).

Para preparar un litro de suero se utilizó:

900 ml. de PBS

100 ml. de suero de caballo concentrado

Todo esto se mezcló perfectamente y se vació en tubos de plástico de 15 ml. Se congeló a -20°C , conservándose por largo tiempo y se va utilizando lo que se requiera.

Las soluciones se prepararon de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

MUESTRA

El estudio se realizó con una muestra de 63 ratas adultas machos de cepa *Long evans*, con un peso promedio aproximado de 300g y de 90 días de edad promedio, las cuales se dividieron al azar para formar tres grupos de la siguiente manera:

Grupo experimental 1 (GE1) de 21 ratas, al cual se le sacrificó al tercer día de iniciado el experimento. Este grupo se subdividió en tres subgrupos de siete ratas cada uno, denominados GE1S, GE1K y GE1C. Al subgrupo GE1S no se le administró ningún fármaco. Al subgrupo GE1K se le administró ketorolaco trometamina (Dolac^{MR}, Sintex) en tres dosis diarias de 0.15 mg/kg de peso corporal vía sistémica (oral). Al subgrupo GE1C se le administró clonixinato de lisina (Dorixina^{MR}, Siegfried-Rhein) en tres dosis diarias de 37 mg/kg vía sistémica (oral).

Grupo experimental 2 (GE2) de 21 ratas, el cual se subdividió de la misma manera que el grupo anterior, en tres subgrupos GE2S, GE2K y GE2C. Administrándoles en los subgrupos correspondientes los mismos medicamentos que al grupo anterior y en las mismas indicaciones. Este grupo se sacrificó el día quinto de iniciado el experimento.

Grupo experimental 3 (GE3) de 21 ratas, el cual se subdividió de la misma manera que los dos grupos anteriores; en tres subgrupos GE3S, GE3K y GE3C. Administrándoles en los subgrupos correspondientes los mismos medicamentos que los dos grupos anteriores, con las mismas indicaciones. Este grupo se sacrificó el día séptimo de iniciado el experimento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ratas adultas de 90 días, machos de cepa *Long evans*, de peso promedio de 300 g. obtenidas del bioterio de la Unidad de Investigación de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México. Los ejemplares de la muestra se encontraban en estado de salud.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ratas que no cumplieran cabalmente alguno de los requisitos mencionados en los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ratas que dañaron la aparatología ortodóncica o que al colocárseles dicha aparatología no soportaron el anestésico y murieron por lo que fueron sustituidas.

MÉTODO

Antes de iniciar el experimento las ratas se sometieron a un período de adaptación que duró siete días. Se colocaron en sus jaulas correspondientes al grupo experimental y se les alimentó durante todo el experimento con alimento especial para ratas, el cual se les proporcionó dos veces al día.

A todas las ratas se les colocó aparatología ortodóncica para inducirles movimiento al primer molar superior derecho, dejando el lado izquierdo sin utilización de aparatos, para ser considerado como control. Dicha aparatología consistió en la colocación de resorte cerrado .006 x .022 de pulgada (Unitek, 3M), con una fuerza de 30 gramos, del primer molar superior derecho al incisivo superior derecho, fijado a dichos dientes con resina autopolimerizable para ortodoncia de un paso (Medental). Para la colocación de los aditamentos ortodóncicos se anestesiaron los animales con hidrocloreuro de xilazina (Rompun, Bayer), por vía intravenosa a una dosis de 0.5 mg/kg. (Figura 1)

La fuerza del resorte a 30 g. se calculó en cada caso, utilizando un aditamento construido para tal efecto, el cual contenía una carga constante de 30g. Tomándose como base dicha carga y teniendo en cuenta la distancia del primer molar derecho al incisivo del mismo lado se procedió a la determinación de la longitud del resorte (Figura 2).

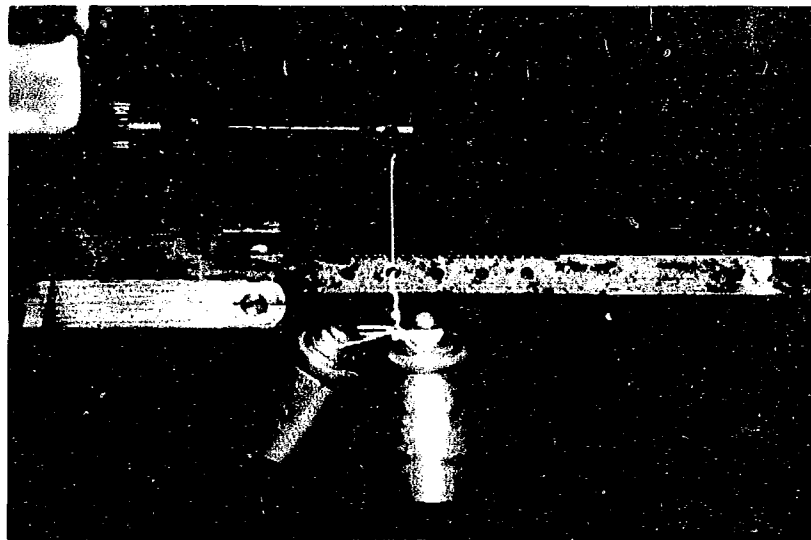


Figura 1. Muestra el aditamento con el cual se calculó el tamaño del resorte, el cual debería desarrollar de 30 g.

A todas las ratas se les colocó aparatología ortodóncica para inducirles movimiento al primer molar superior derecho, dejando el lado izquierdo sin utilización de aparatos, para ser considerado como control. Dicha aparatología consistió en la colocación de resorte cerrado .006 x .022 de pulgada (Unitek, 3M), con una fuerza de 30 gramos, del primer molar superior derecho al incisivo superior derecho, fijado a dichos dientes con resina autopolimerizable para ortodoncia de un paso (Medental). Para la colocación de los aditamentos ortodóncicos se anestesiaron los animales con hidroclicloruro de xilazina (Rompun, Bayer), por vía intravenosa a una dosis de 0.5 mg/kg. (Figura 1)

La fuerza del resorte a 30 g. se calculó en cada caso, utilizando un aditamento construido para tal efecto, el cual contenía una carga constante de 30g. Tomándose como base dicha carga y teniendo en cuenta la distancia del primer molar derecho al incisivo del mismo lado se procedió a la determinación de la longitud del resorte (Figura 2).

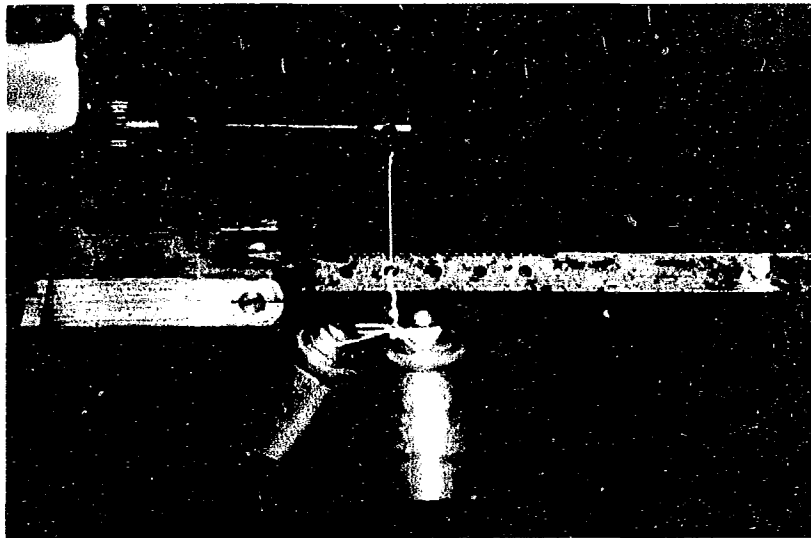


Figura 1. Muestra el aditamento con el cual se calculó el tamaño del resorte, el cual debería desarrollar de 30 g.

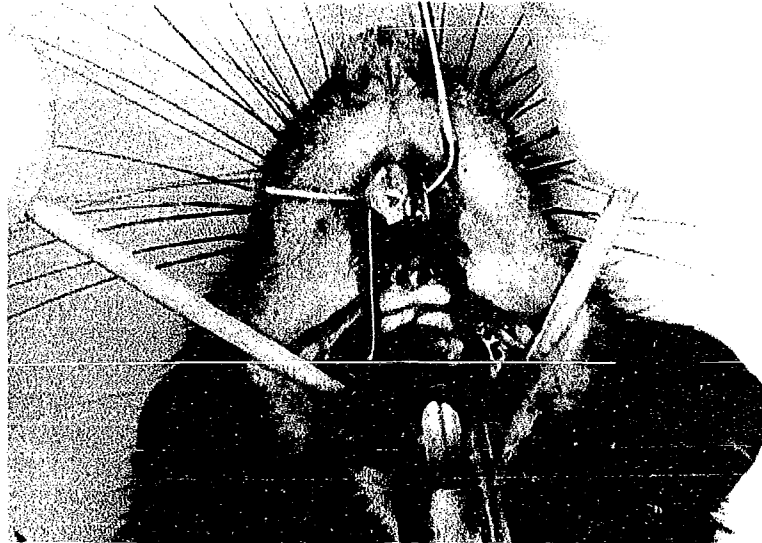


Figura 2. Se aprecia la forma como se colocó la aparatología ortodóncica en el maxilar de la rata. Se observa el resorte colocado del incisivo derecho al primer molar del mismo lado.

Una vez colocada la aparatología en los animales de la muestra, en los subgrupos experimentales se procedió a la administración sistémica de ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina respectivamente, tres veces al día en los siguientes horarios: 7, 15 y 23 horas. Las dosis respectivas se diluyeron en agua bidestilada y se colocaron en una jeringa hipodérmica para que de esta forma se administrara por vía oral. La dosis de ketorolaco trometamina fue de 0.15mg/kg, y para el clonixinato de lisina de 37mg/kg.

La colocación de la aparatología ortodóncica así como el sacrificio de las ratas se realizó para todos los grupos y subgrupos de la misma hora la cual fue a las 9 horas.

Para el sacrificio de las ratas, fueron perfundidas con paraformaldehído al 0.04%, se disecaron los maxilares y fueron colocados en formalina al 10% durante 48 horas. Posteriormente se descalcificaron las muestras con ácido nítrico al 5% durante 48 horas.

Los maxilares fueron hemiseccionados en dos bloques que contenían a los primeros molares superiores izquierdo y derecho. Las muestras fueron incluidas en parafina con los procedimientos de rutina y posteriormente los

bloques de parafina fueron seccionados en serie a intervalos de 5 micrómetros sobre el plano sagital, tomados aproximadamente de la porción media de la raíz. De cada muestra tres cortes fueron teñidos con hematoxilina eosina.

Se tomó como tejido control para evaluar la reacción del anticuerpo calvaria y músculos de la lengua.

El grupo GE1 con sus respectivos subgrupos fue sacrificado el día tercero de iniciado el experimento; el grupo GE2 con sus respectivos subgrupos fue sacrificado el día quinto de iniciado el experimento; el grupo GE3 con sus respectivos subgrupos fue sacrificado el día séptimo de iniciado el experimento.

INMUNOHISTOQUÍMICA

El procedimiento utilizado fue la técnica de: "Biotin-Avidin" inmunoperoxidasa (Biotina-Avidina). Una vez obtenidos los cortes, se limitó el contorno del tejido con un lápiz de diamante, se procedió a desparafinar (Xilol, tres cambios) y rehidratar con agua desionizada durante 30 segundos, y se sumergieron en metanol (300 ml. de 0.6 % de H₂O₂ en 50 ml de metanol) durante una hora a temperatura ambiente (para reprimir la actividad de la peroxidasa endógena). Los cortes se lavaron con PBS (solución salina amortiguadora).

Se colocaron los cortes dentro de las cajas de Petri, las cuales tienen en el fondo papel filtro humedecido con agua desionizada, lo cual permite mantener un ambiente húmedo, evitando así la desecación del tejido, posteriormente se aplicó suero por una hora para bloquear la actividad no específica ("Blocking Buffer" suero de caballo al 10% en la PBS, centrifugado por un minuto para remover los restos). Posteriormente los cortes se

drenaron y colocaron nuevamente dentro de las cajas de Petri y se aplicó sobre el tejido los anticuerpos, y se incuban durante la noche a 4°C.

Al día siguiente los cortes se lavaron con PBS, se colocaron dentro de cajas de Petri (evitando que el tejido se deshidratará) y se aplicaron los segundos anticuerpos que corresponden al anticuerpo monoclonal Antirata (PGE₁, PGE₂). El Vectastain ABC Kit (Vector Laboratories Inc.), y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Después los cortes se lavaron con PBS y se incubaron con los reactivos intermediarios ABC (1:100) (los cuales son moléculas de peroxidasa biotinilada, enlazadas en una formación tridimensional a través de "Avidina") por una hora a 4°C.

Nuevamente se lavaron con PBS, se les añadió el sustrato de tetraclorhidrato de diaminobenzidina [*"diaminobenzidine tetrahydrochloride"* (DAB) (compuesto con agua desionizada, 1M tris base con un pH=8, DAB y H₂O₂]. La preparación y el proceso se realizó en cuarto oscuro, se incubaron exactamente por diez minutos a temperatura ambiente. El producto de esta reacción enzimática es un precipitado de color café oscuro. Este precipitado localiza la posición de los complejos de antígeno.

Los cortes se lavaron con agua desionizada y se contrastaron con hematoxilina de Harris.

Se utilizaron cortes en parafina de 5 µm de espesor, los cuales se desparafinaron por 15 minutos en la estufa a 60°C y posteriormente en xilol, xilol-alcohol abs., alcohol abs., alcohol al 96%, alcohol al 70% y agua destilada. Después se colocaron en amortiguador de fosfatos, 0.1 M, pH 7.4, tritón al 0.5% por 5 minutos. Se inhibió peroxidasa endógena con H₂O₂ al 0.3% por 5 minutos, se enjuagó abundantemente con amortiguador de fosfato salino-tritón al 0.1%. Se incubó por 1 hora en suero normal de bovino (dilución 1:200), se escurrió el exceso y se incubó en el anticuerpo primario contra prostaglandinas E (PGEs) (dilución 1:50) por 3 horas. Se lavó abundantemente con amortiguador de fosfato-tritón 0.1%, se incubó en el anticuerpo secundario-biotinilado contra conejo (Vector, Labs.) (dilución

1:200) por 2 horas, se enjuagó con el amortiguador de fosfato y se incubó por una hora en el complejo Avidina-Biotina-Px (dilución 1:200) se enjuagó abundantemente con amortiguador de fosfato-tritón 0.1% y se reveló con DAB (5 mg+33 μ l de H₂O₂ concentrado + 10 ml de amortiguador de fosfato) por 5 minutos. Se enjuagó con agua desionizada y se contratiñeron los cortes con hematoxilina de Harris, se deshidrataron y se montaron en resina sintética.

Los cortes fueron observados en un fotomicroscopio en campo claro con un aumento de 10X y 40X, realizando fotografías y registro de la expresión del anticuerpo en los parámetros de intenso (+++), moderado (++) , leve (+) y negativo (-) para la expresión de los anticuerpos específicos a PGE₁ y PGE₂ en el análisis de las laminillas. La revisión de las muestras fue realizada a doble ciego, una revisión en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital Siglo XXI, Departamento de Patología Experimental. Posteriormente se realizó una segunda revisión en el Laboratorio de Patología Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología.

RESULTADOS

Los valores cualitativos de la expresión de anticuerpos a Prostaglandinas E observados en las zonas de tensión y presión de ligamento periodontal y papilas gingivales fueron designados con los siguientes parámetros: negativo (-), leve (+), moderado (++) e intenso (+++), los cuales para la realización de cálculos estadísticos fueron sustituidos por valores numéricos.

En cada muestra se observaron cuatro zonas (anexos 1-3), tomando en todos los especímenes el lado izquierdo como zonas control.

Las variables (zonas observadas) en los tres grupos experimentales (GE1, GE2 y GE3) fueron las siguientes:

Ligamento periodontal (L) **Tensión (T)**
Presión (P)

Papilas gingivales (G) **Tensión (T)**
Presión (P)

Ketorolaco trometamina (K)

Clonixinato de lisina (C)

Lado de trabajo o zona experimental (D)

Lado control o zona control (I)

Obteniéndose por tanto las siguientes variables:

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
DTL1	DTL2	DLT3
DLP1	DLP2	DLP3
DGT1	DGT2	DGT3
DGP1	DGP2	DGP3
ILT1	ILT2	ILT3
ILP1	ILP2	ILP3
IGT1	IGT2	IGT3
IGP1	IGP2	IGP3
KDLT1	KDLT2	KDLT3
KDLP1	KDLP2	KDLP3
KDGT1	KDGT2	KDGT3
KDGP1	KDGP2	KDGP3
KILT1	KILT2	KILT3
KILP1	KILP2	KILP3
KIGT1	KIGT2	KIGT3
KIPR1	KIPR2	KIPR3
CDLT1	CDLT2	CDLT3
CDLP1	CDLP2	CDLP3
CDGT1	CDGT2	CDGT3
CDGP1	CDGP2	CDGP3
CILT1	CILT2	CILT3
CILP1	CILP2	CILP3
CIGT1	CIGT2	CIGT3
CIGP1	CIGP2	CIGP3

Para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos para cada variable, se aplicó una análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples en cada una de las variables de los tres grupos. Obteniéndose los siguientes resultados: (Para la realización de las pruebas estadísticas así como la elaboración de gráficos, se sustituyeron los valores cualitativos de la expresión de los anticuerpos específicos a PGEs por valores numéricos; así tenemos que: negativo=0, leve=1, moderado=2 e intenso=3)

La variable DLT no presentó diferencias estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3, con una confiabilidad de $P > 0.0723$. $F = 3.080$. Pero debido a las diferencias observadas, el nivel de significancia podría aumentarse si el tamaño de la muestra fuera más grande. (Gráfica 1).

La variable DLP no presentó diferencias estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3, con una confiabilidad de $P > 0.0624$. $F = 3.250$. Pero debido a las diferencias observadas, el nivel de significancia podría aumentarse si el tamaño de la muestra fuera mayor. (Gráfica 2).

La variable KDLT presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GE1 y GE3, GE2 y GE3, con una confiabilidad de $P < 0.0018$. $F = 9.176$ (Gráfica 3).

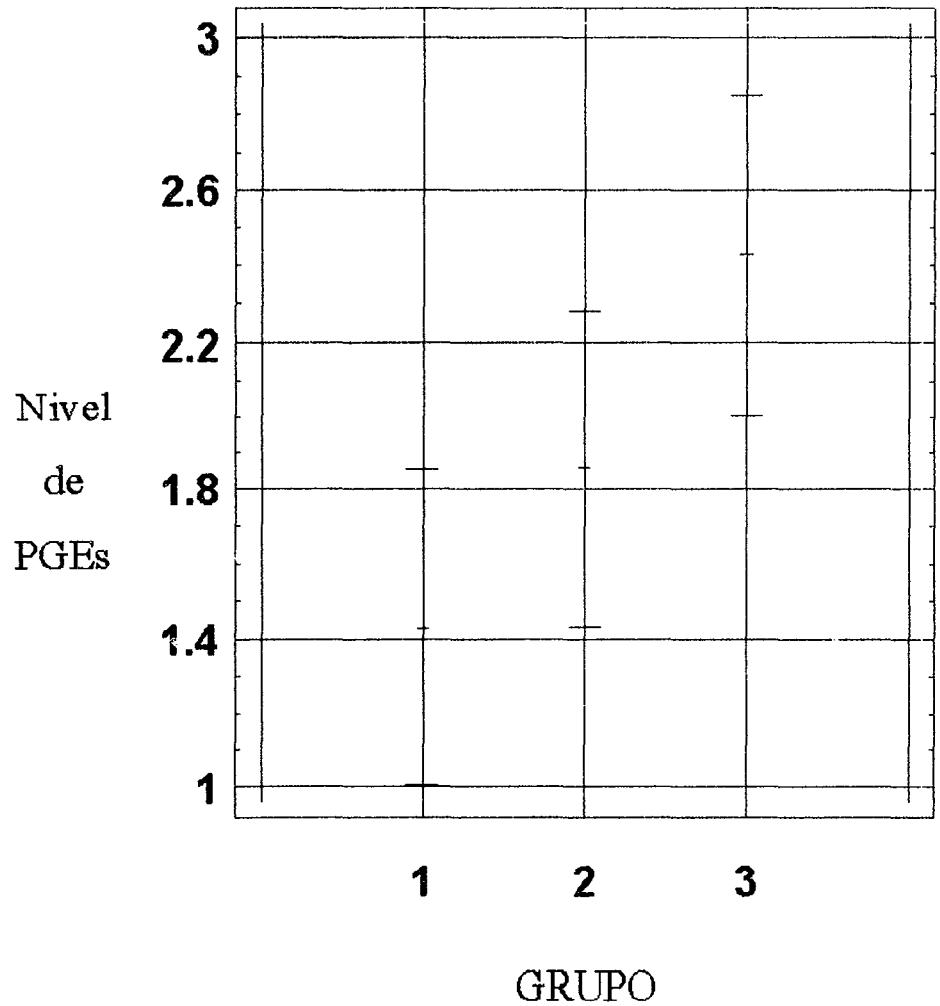
La variable KDLP presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GE1 y GE3, GE2 y GE3, con una confiabilidad de $P < 0.0065$. $F = 6.750$ (Gráfica 4).

La variable CDLT presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GE1 y GE2, GE1 y GE3, con una confiabilidad de $P < 0.0075$. $F = 6.500$ (Gráfica 5).

La variable CDLP presentó diferencias estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3, con una confiabilidad de $P < 0.0086$. $F = 6.261$ (Gráfica 6).

Las variables DPT, DGP, ILT, ILP, IGT, IGP, KDGT, KDGP, KILT, KILP, KIGT, KIGP, CDGT, CDGP, CILT, CILP, CIGT y CIGP no presentaron diferencias estadísticamente significativa. Se observaron grupos homogéneos.

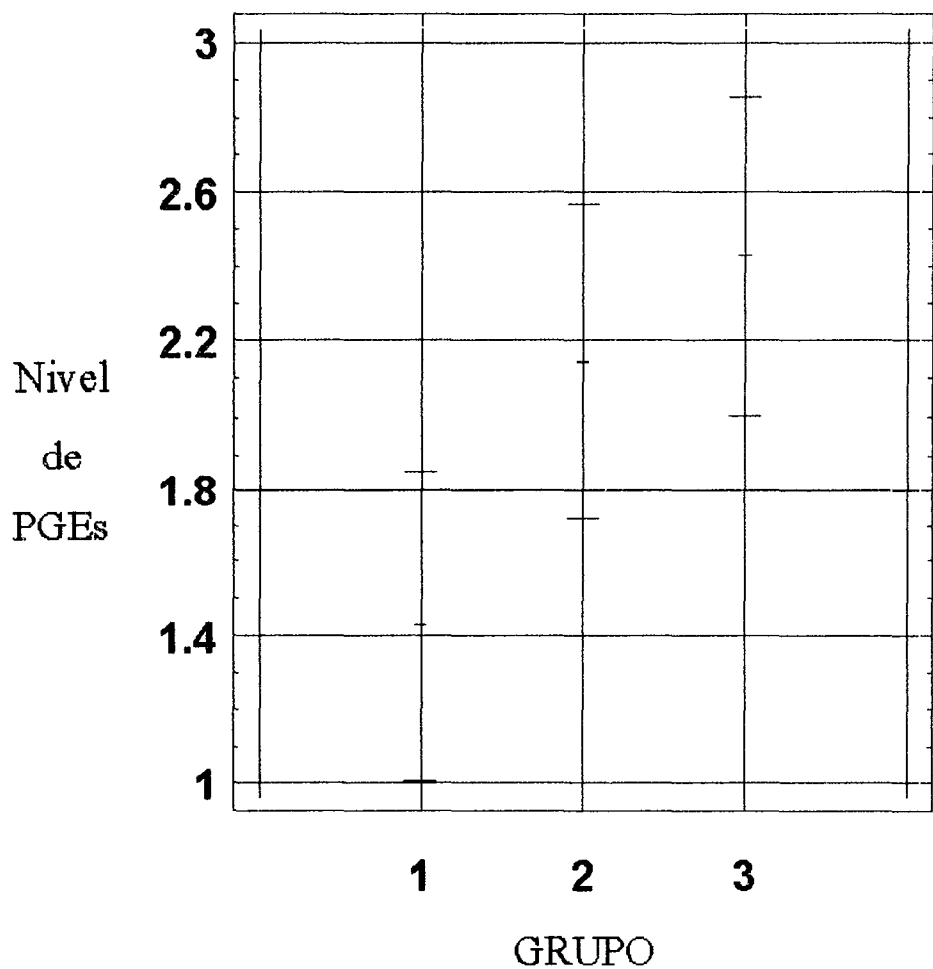
Gráfica 1. Comparación de variable DLT en los tres grupos experimentales



ANOVA
 $P > 0.0723$
 $F = 3.080$

Gráfica 1. En la variable DLT no se observan diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

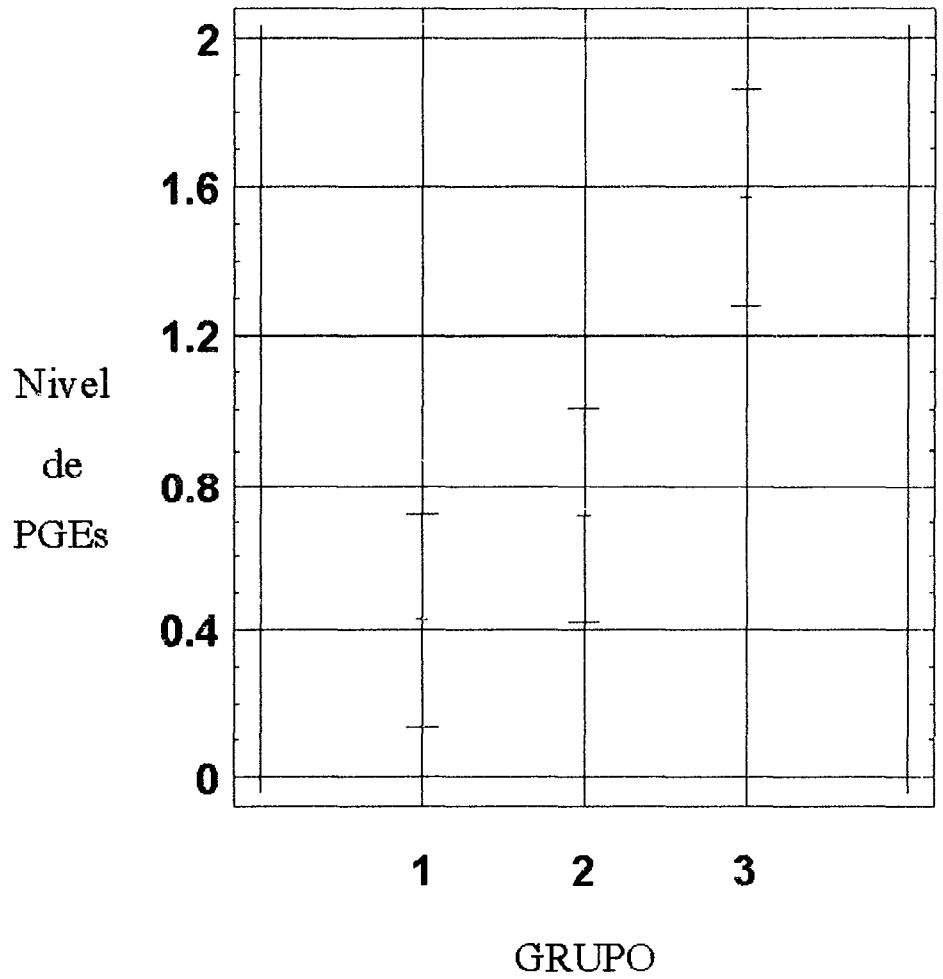
Gráfica 2. Comparación de variable DLP en los tres grupos experimentales



ANOVA
 $P > 0.0624$
 $F = 3.250$

Gráfica 2. Se observa en la variable DLP que no hay diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

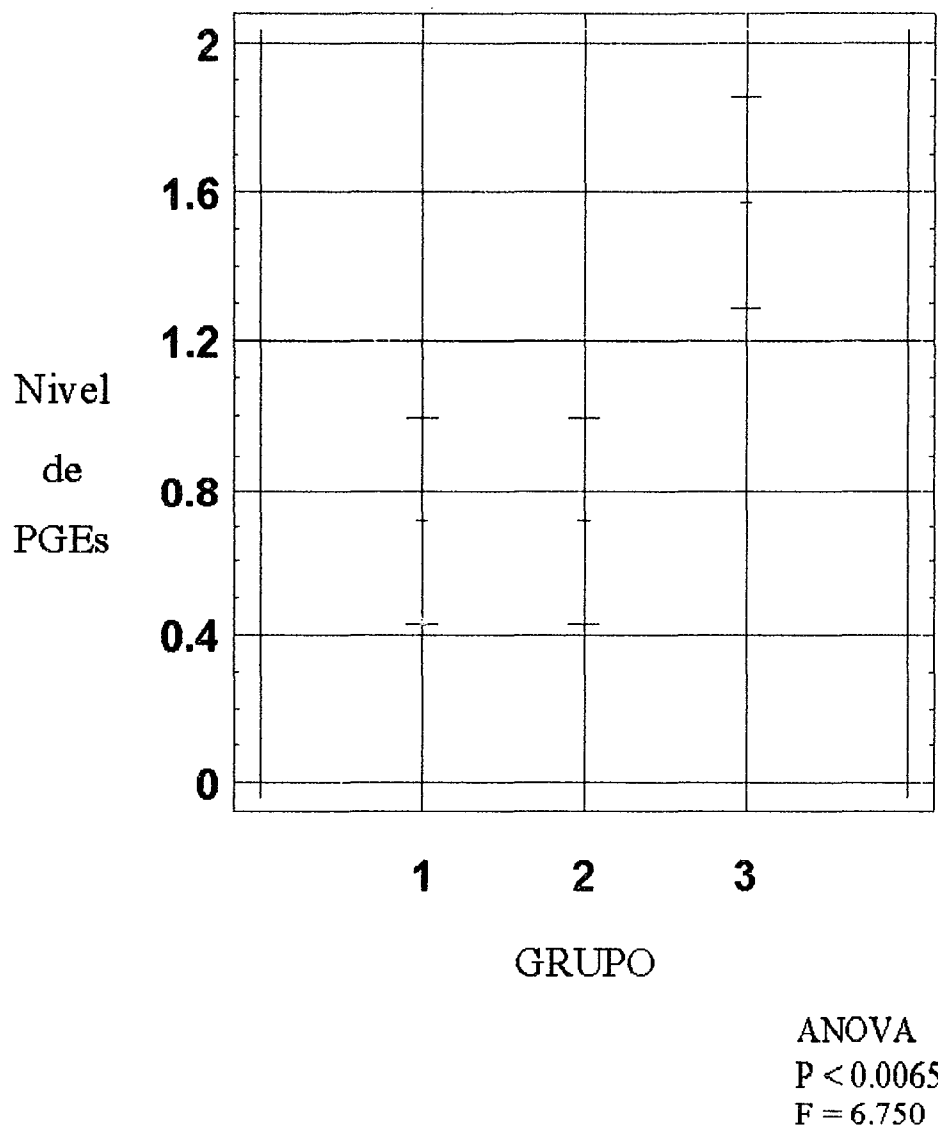
Gráfica 3. Comparación de variable KDLT en los tres grupos experimentales



ANOVA
 $P < 0.0018$
 $F = 9.176$

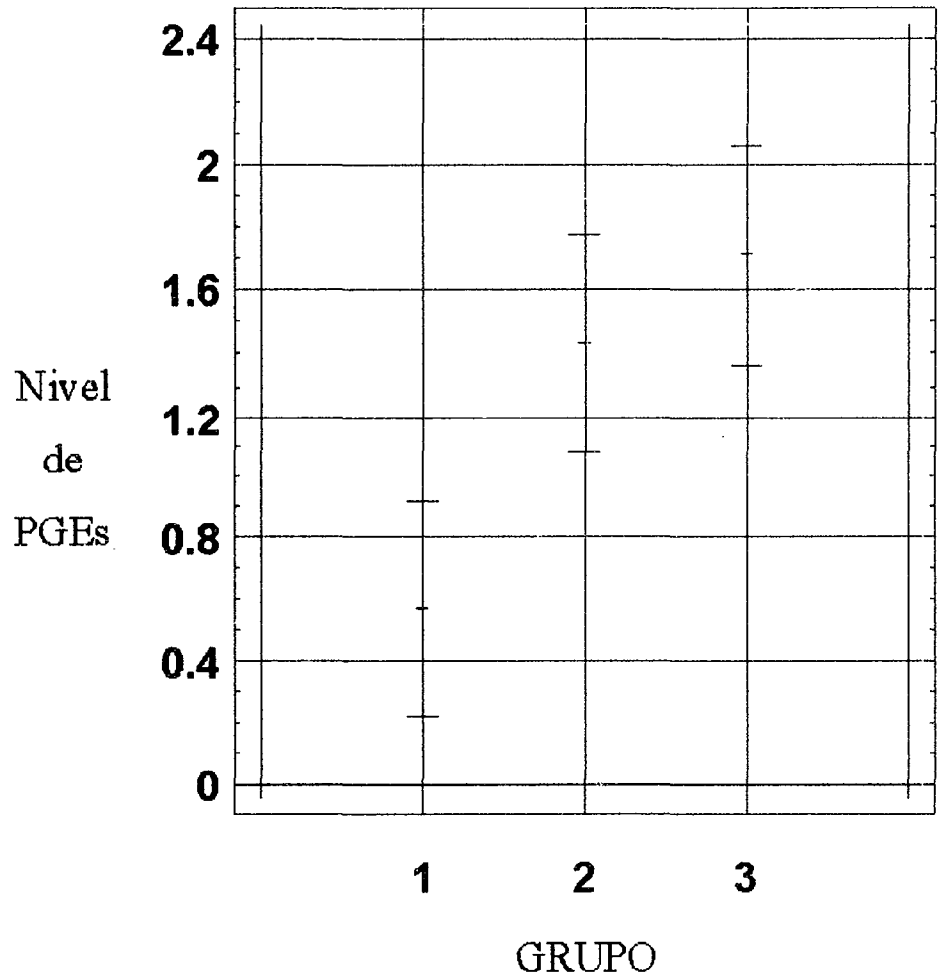
Gráfica 3. Se aprecian en la variable KDLT diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

Gráfica 4. Comparación de variable KDLP en los tres grupos experimentales



Gráfica 4. Se muestran en la variable KDLP diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE2, GE2 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

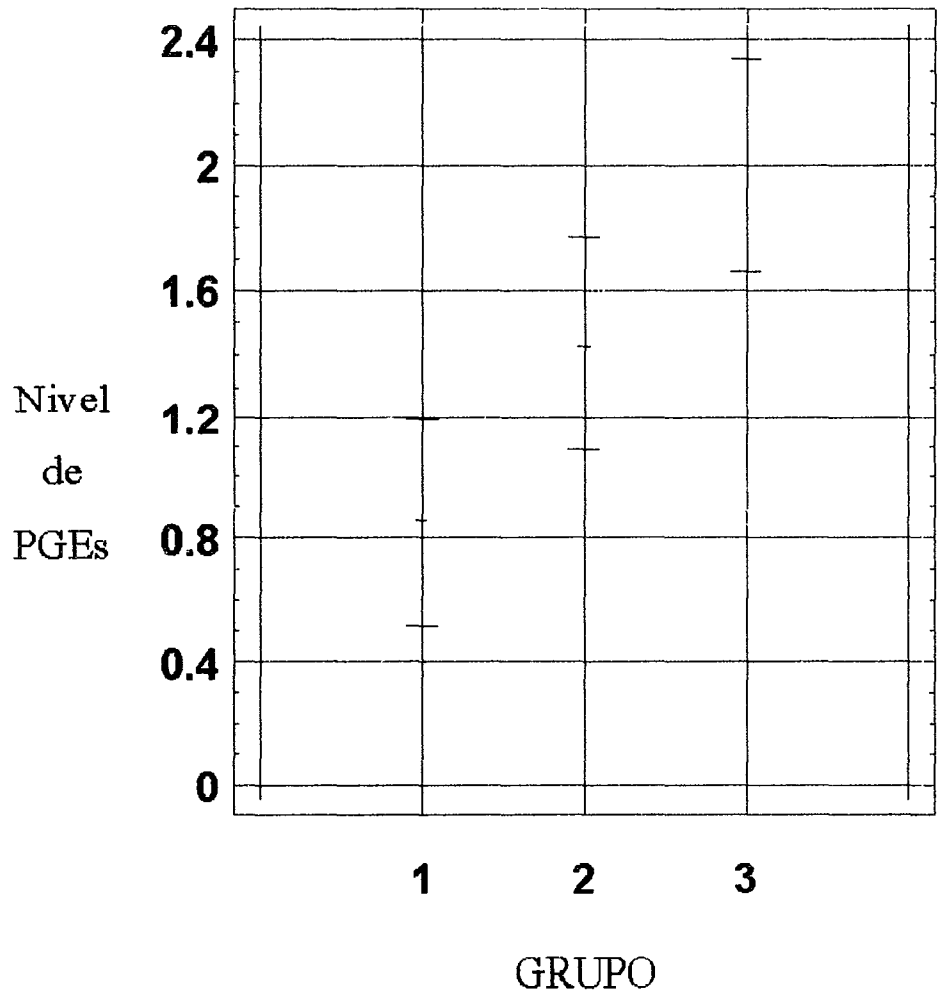
Gráfica 5. Comparación de variable CDLT en los tres grupos experimentales



ANOVA
 $P < 0.0075$
 $F = 6.500$

Gráfica 5. En la variable CDLT se observan diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE2, GE1 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

Gráfica 6. Comparación de variable CDLP en los tres grupos experimentales



ANOVA
 $P < 0.0086$
 $F = 6.261$

Gráfica 6. En este gráfico se observan en la variable CDLP diferencias de concentración de PGEs estadísticamente significativas en los grupos GE1 y GE3 al aplicar un análisis de varianza con prueba de análisis por rangos múltiples.

Los niveles de PGEs en el ligamento periodontal, tanto en las zonas de presión como de tensión tuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación al día de sacrificio, observándose una tendencia de los niveles a ser menores en el grupo del tercer día de sacrificio, y aumentado los niveles en el grupo de sacrificio del día quinto, y correspondiendo los valores más altos al grupo del día séptimo de sacrificio. Las zonas de las papilas gingivales y todas las zonas control no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al día de sacrificio (Figuras 3 a 5).

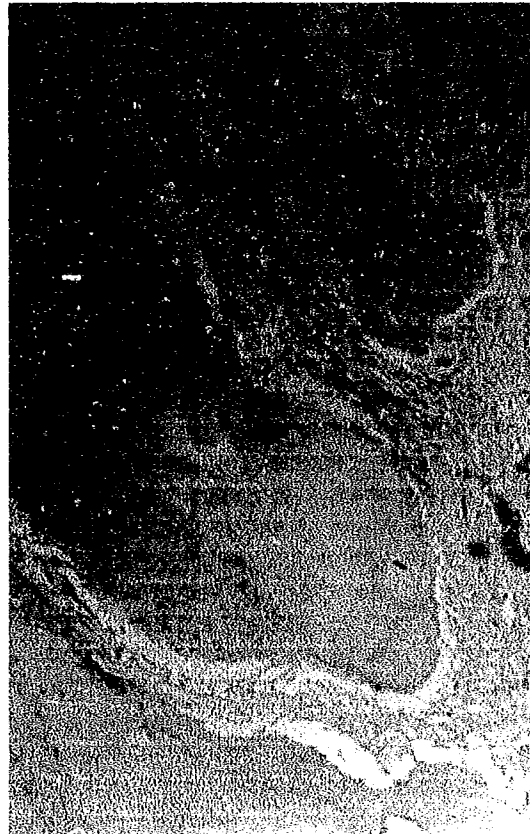


Figura 3. Especimen que corresponde al grupo no medicado sacrificado al tercer día de iniciado el experimento. Se observan al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de leve (+), en un aumento de 10X.



Figura 4. Espécimen que corresponde al grupo no medicado sacrificado al quinto día de iniciado el experimento Se aprecian al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de moderado (++), en un aumento de 10X..

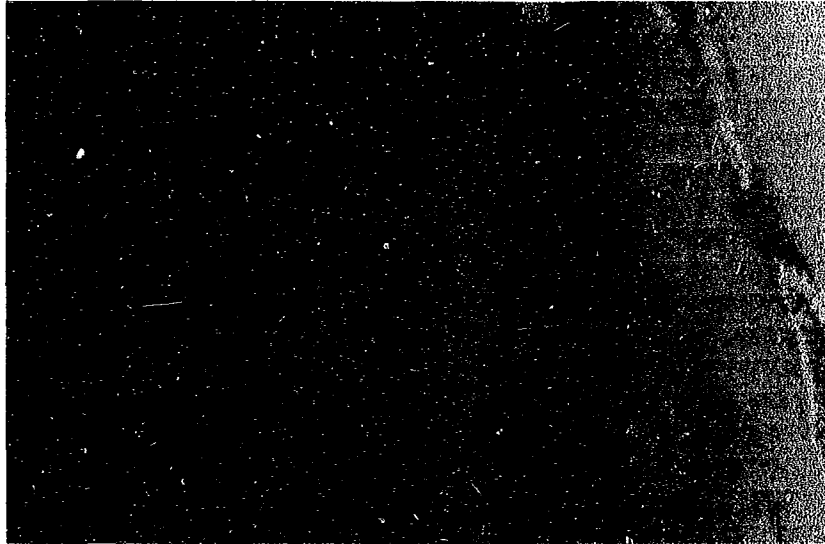


Figura 5. Se observan al microscopio óptico zonas de tensión y presión del ligamento periodontal con una expresión del anticuerpo específico a PGEs de intenso (+++), en un aumento de 10X. Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento.

Se practicó un análisis de varianza multifactorial comparando a las variables de los sitios de tensión y presión con sus respectivos homólogos medicados en cada grupo; encontrándose como resultado grupos homogéneos, es decir no presentan diferencia estadísticamente significativa con un rango de confiabilidad del 95%. Estos resultados nos muestran que los niveles de PGEs no son afectados por la administración de ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina (Figuras 6 a 8). A continuación se enlistan los cruces de las variables de esta prueba:

**LISTA DE VARIABLES DE LOS SITIOS DE TENSIÓN Y PRESIÓN CON
SUS RESPECTIVOS HOMÓLOGOS MEDICADOS EN CADA GRUPO.**

Grupo Experimental 1

DLT1	KDLT1	CDLT1
DLP1	KDLP1	CDLP1
DGT1	KDGT1	CDGT1
DGP1	KDGP1	CDGP1
ILT1	KILT1	CILT1
ILP1	KILP1	CILP1
IGT1	KIGT1	CIGT1
IGP1	KIGP1	CIGP1

Grupo Experimental 2

DLT2	KDLT2	CDLT2
DLP2	KDLP2	CDLP2
DGT2	KDGT2	CDGT2
DGP2	KDGP2	CDGP2
ILT2	KILT2	CILT2
ILP2	KILP2	CILP2
IGT2	KIGT2	CIGT2
IGP2	KIGP2	CIGP2

Grupo Experimental 3

DLT3	KDLT3	CDLT3
DLP3	KDLP3	CDLP3
DGT3	KDGT3	CDGT3
DGP3	KDGP3	CDGP3
ILT3	KILT3	CILT3
ILP3	KILP3	CILP3
IGT3	KIGT3	CIGT3
IGP3	KIGP3	CIGP3

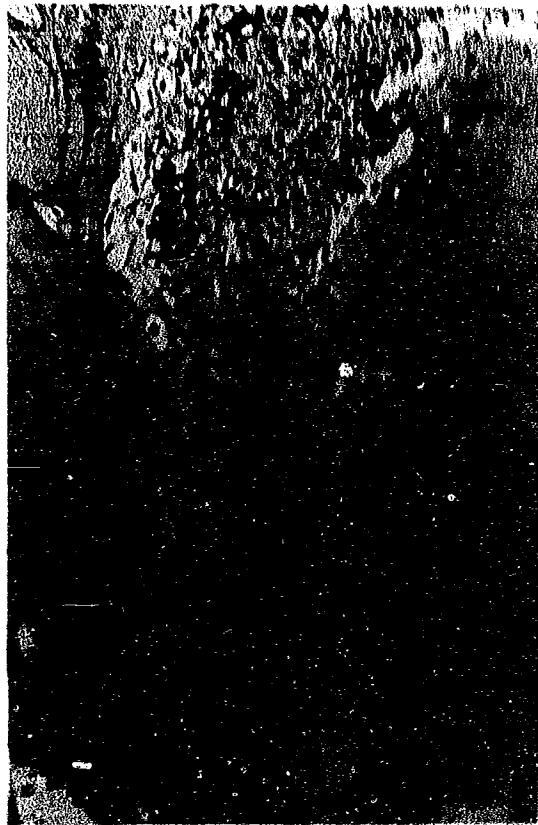


Figura 1. Se muestra la estructura de los bloques de granito que se encuentran en el sector de estudio. El tipo de granito es un granito de tipo gresoso, con un contenido de cuarzo del 10-15% y un contenido de feldespato del 60-70%. El tipo de granito es un granito de tipo gresoso, con un contenido de cuarzo del 10-15% y un contenido de feldespato del 60-70%.

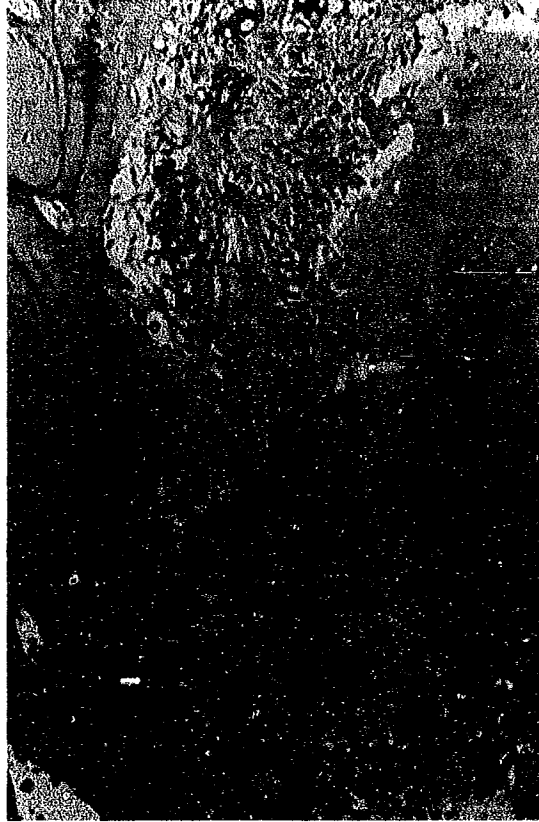


Figura 6. Se aprecian al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 20X.

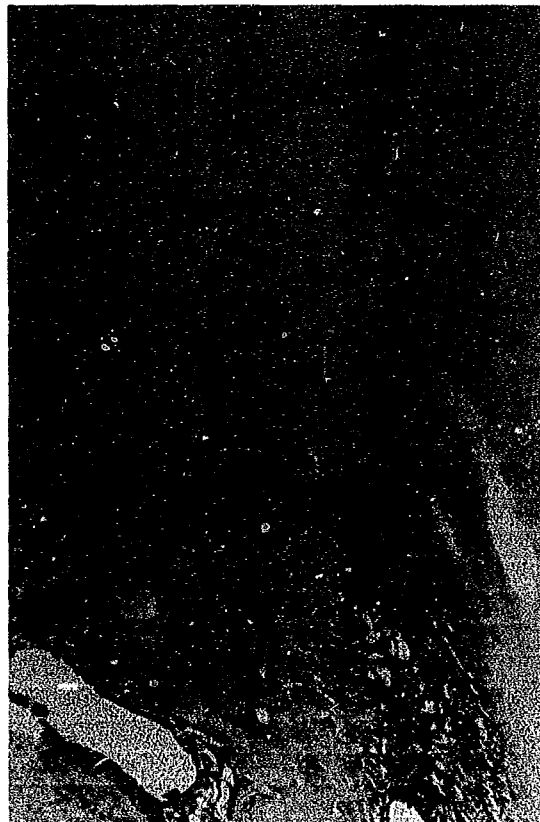


Figura 7. Se observan al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se observa una expresión del anticuerpo específico PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo medicado con ketorolaco trometamina sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 20X.

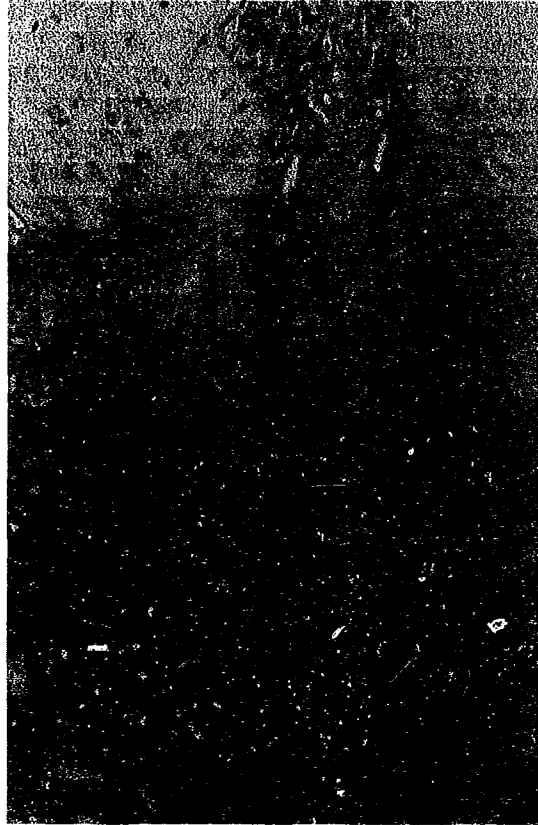


Figura 8. Se observan al microscopio óptico zonas de presión del ligamento periodontal donde se muestra una expresión del anticuerpo específico PGEs intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo GE3C. Aumento 20X.

Se aplicó una prueba t de Student para muestras pareadas, comparándose las zonas de tensión con las zonas de presión. Los resultados de esta prueba con un rango de error alfa de 0.05, mostraron que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las comparaciones, por lo que no se rechaza la hipótesis nula. Por tanto los niveles de PGEs fueron similares en las zonas de presión con respecto a las zonas de tensión (Figuras 9 y 10).

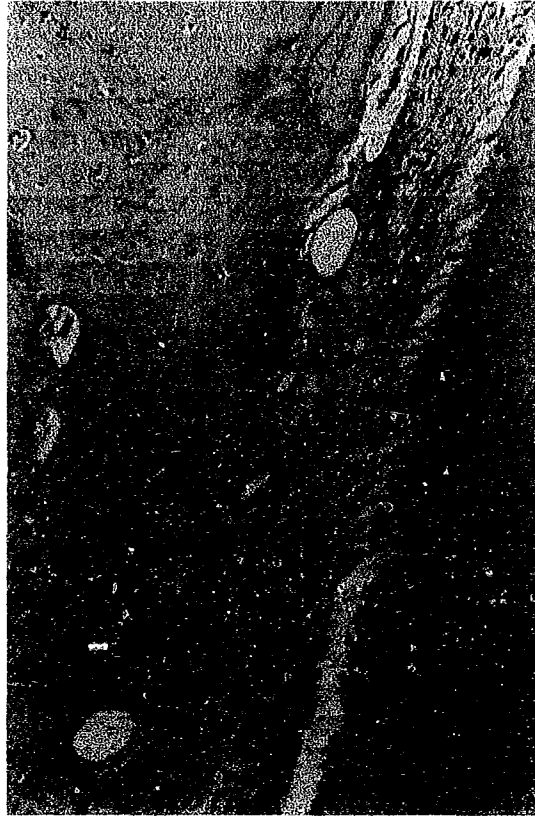


Figura 9. Se observa al microscopio óptico de luz una zona de tensión del ligamento periodontal donde se presenta una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo moderado (++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al día quinto de iniciado el experimento. Aumento 20X.

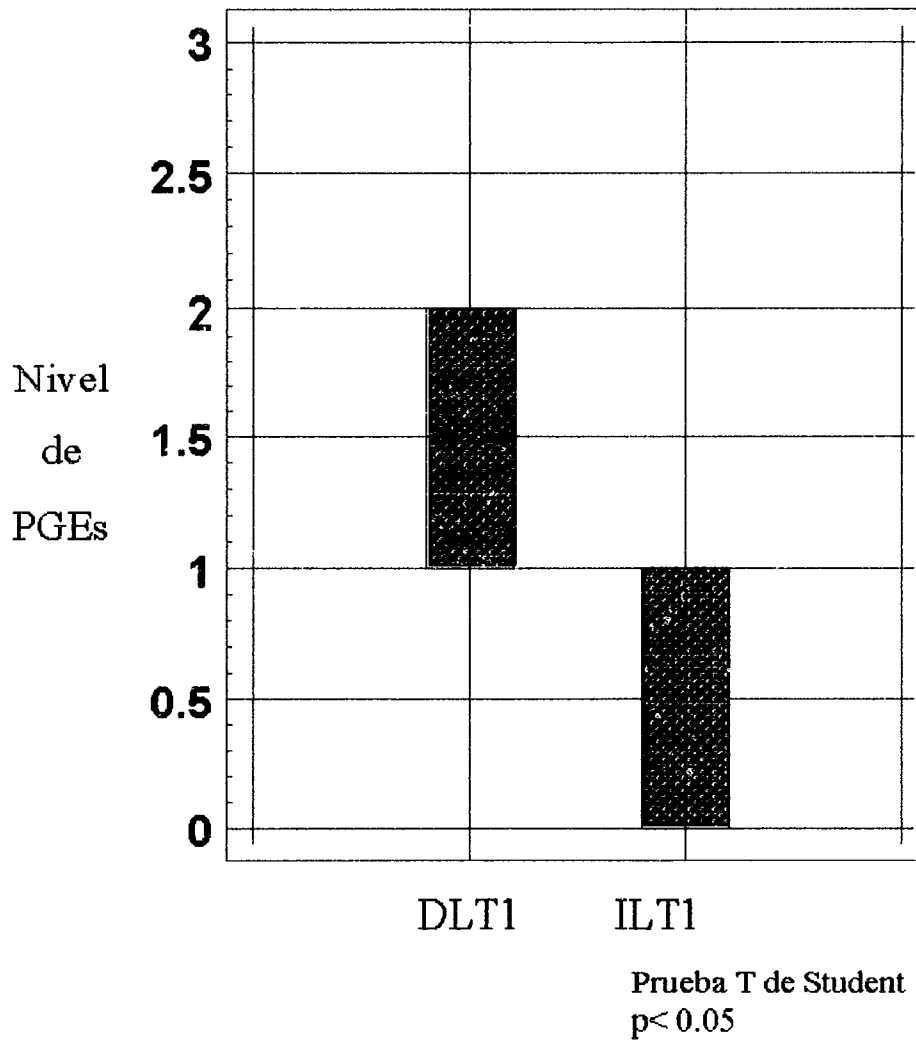


Figura 10. Esta fotomicrografía nos permite observar que en la zona de presión del ligamento periodontal muestra una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo moderado (++) . Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al día quinto de iniciado el experimento. Aumento 20X.

Se aplicó la prueba t de Student para muestras pareadas a cada variable, comparándola con su homólogo en las variables control. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas con un margen de error alfa de 0.5 ($p < 0.05$) en las siguientes variables: (Gráficas 7-14)

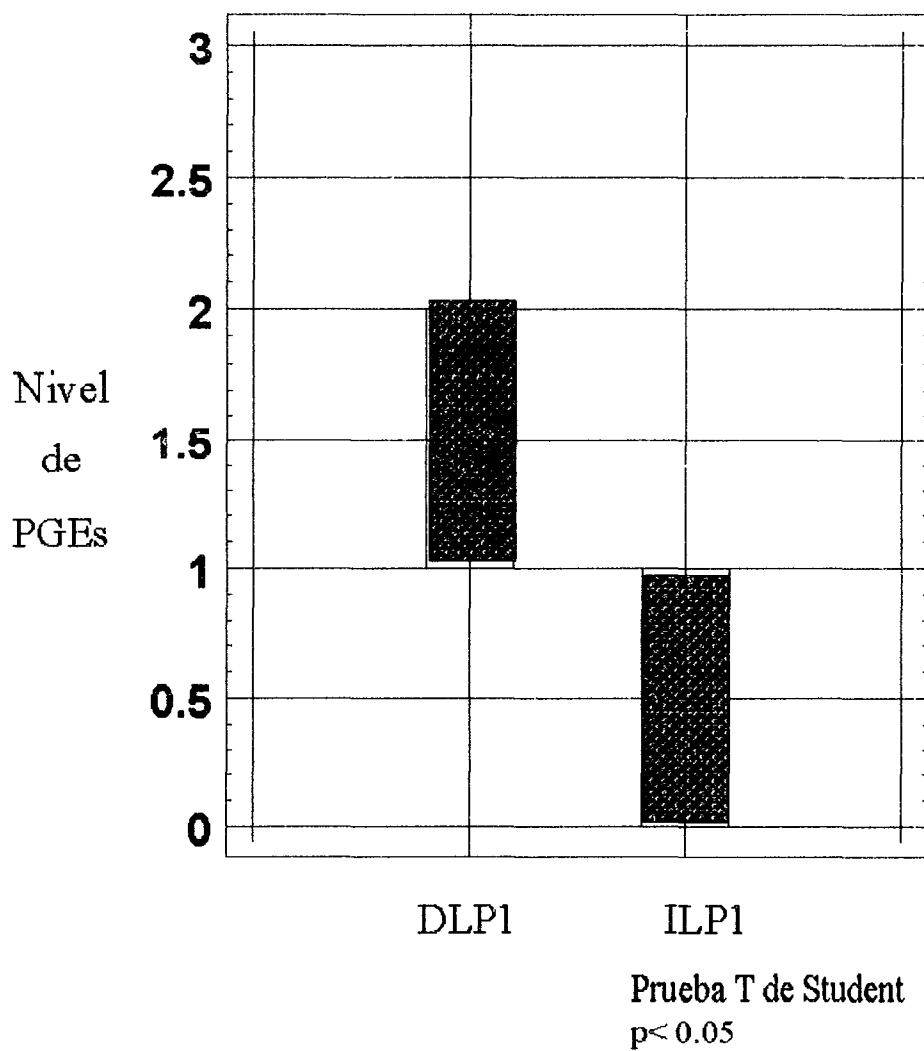
DLT1	Vs	ILT1
DLP1	Vs	ILP1
CDLP1	Vs	CILP1
DLT2	Vs	ILT2
DLP2	Vs	ILP2
DLT3	Vs	ILT3
DLP3	Vs	ILP3
DGP3	Vs	IGP3

Gráfica 7. Comparación de variables DLT1 e ILT1



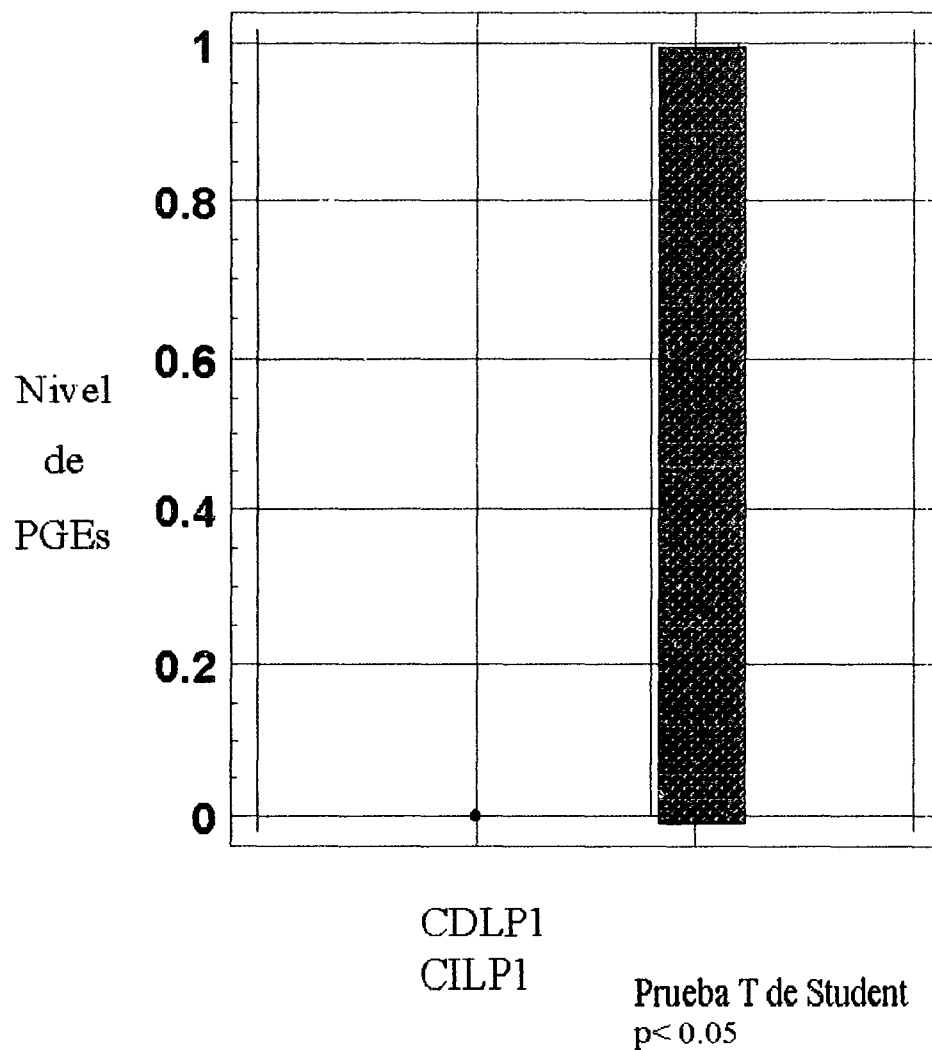
Gráfica 7. Se observan las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLT1 con su homóloga control ILT1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 8. Comparación de variables DLP1 e ILP1



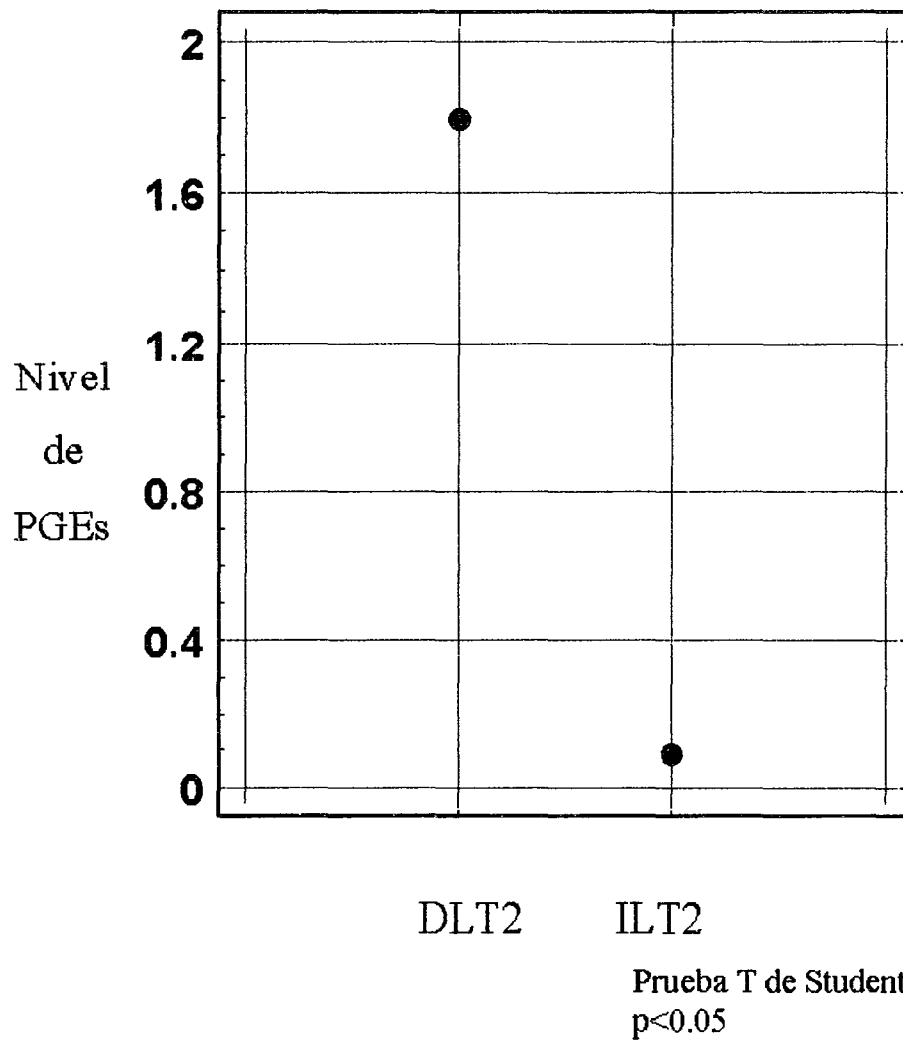
Gráfica 8. Se aprecian las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLP1 con su homólogo control ILT1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 9. Comparación de variables CDLP1 y CILP1



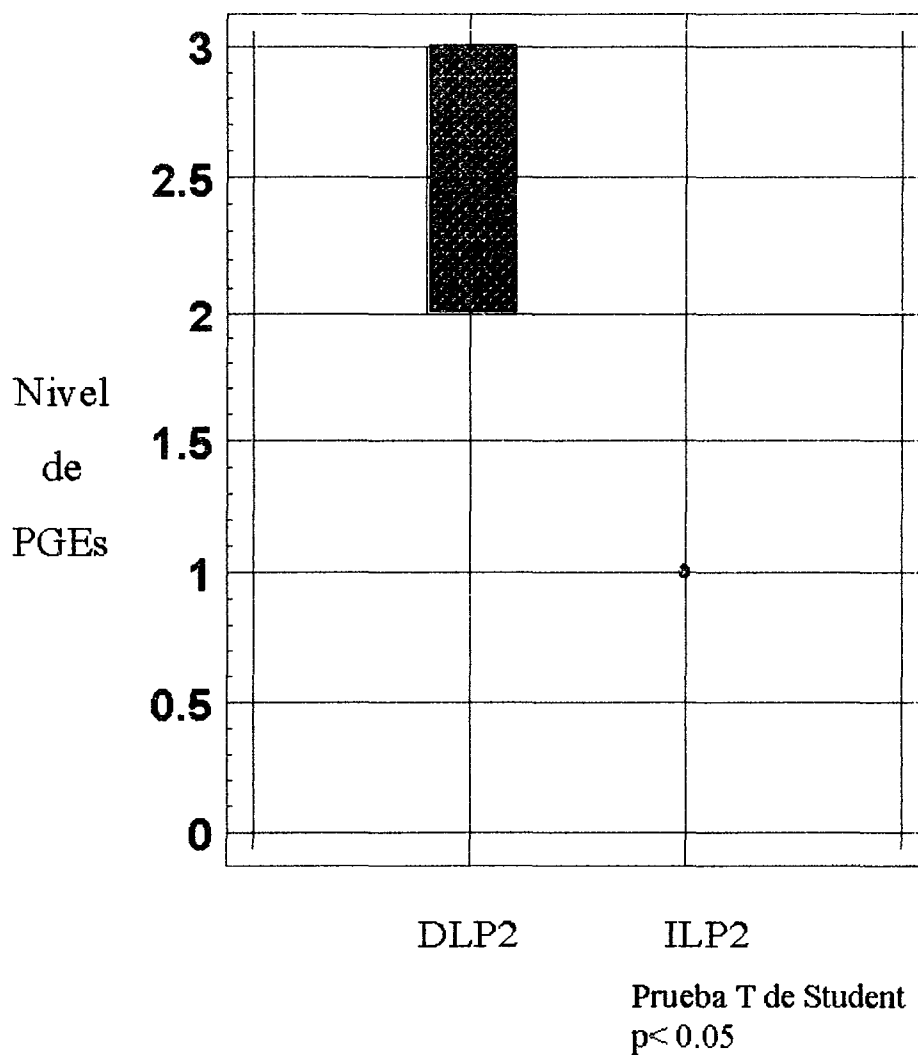
Gráfica 9. Se muestran las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable CDLP1 con su homóloga control CILP1, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 10. Comparación de variables DLT2 e ILT2



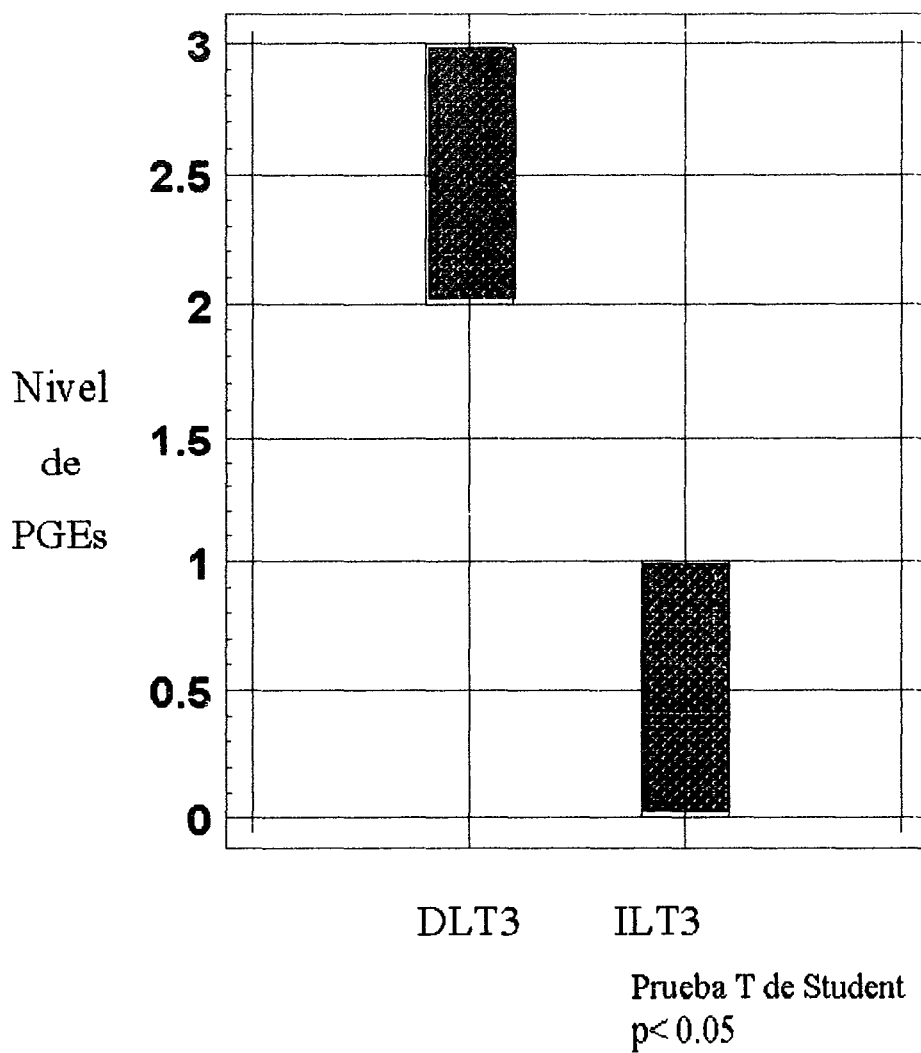
Gráfica 10. Se observan las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLT2 con su homóloga control ILT2, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 11. Comparación de variables DLP2 e ILP2



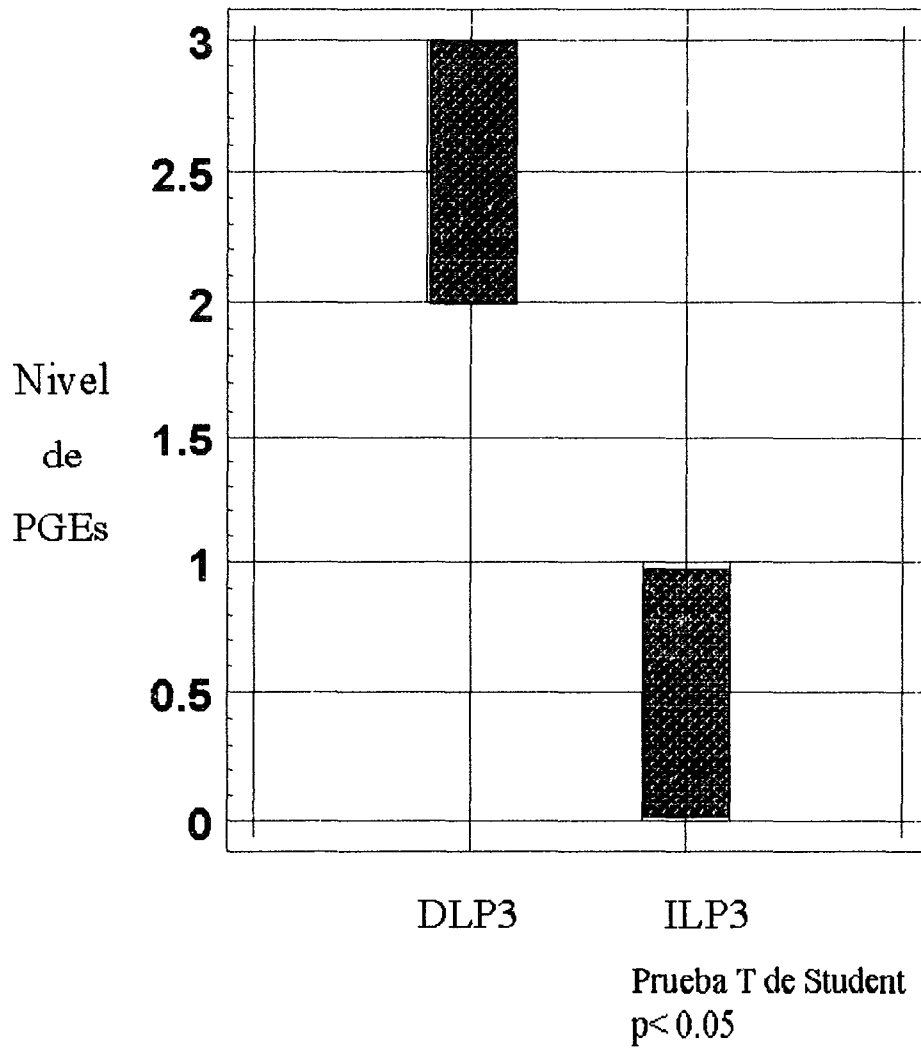
Gráfica 11. Se aprecian las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLP2 con su homóloga control ILP2, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 12. Comparación de variables DLT3 e ILT3



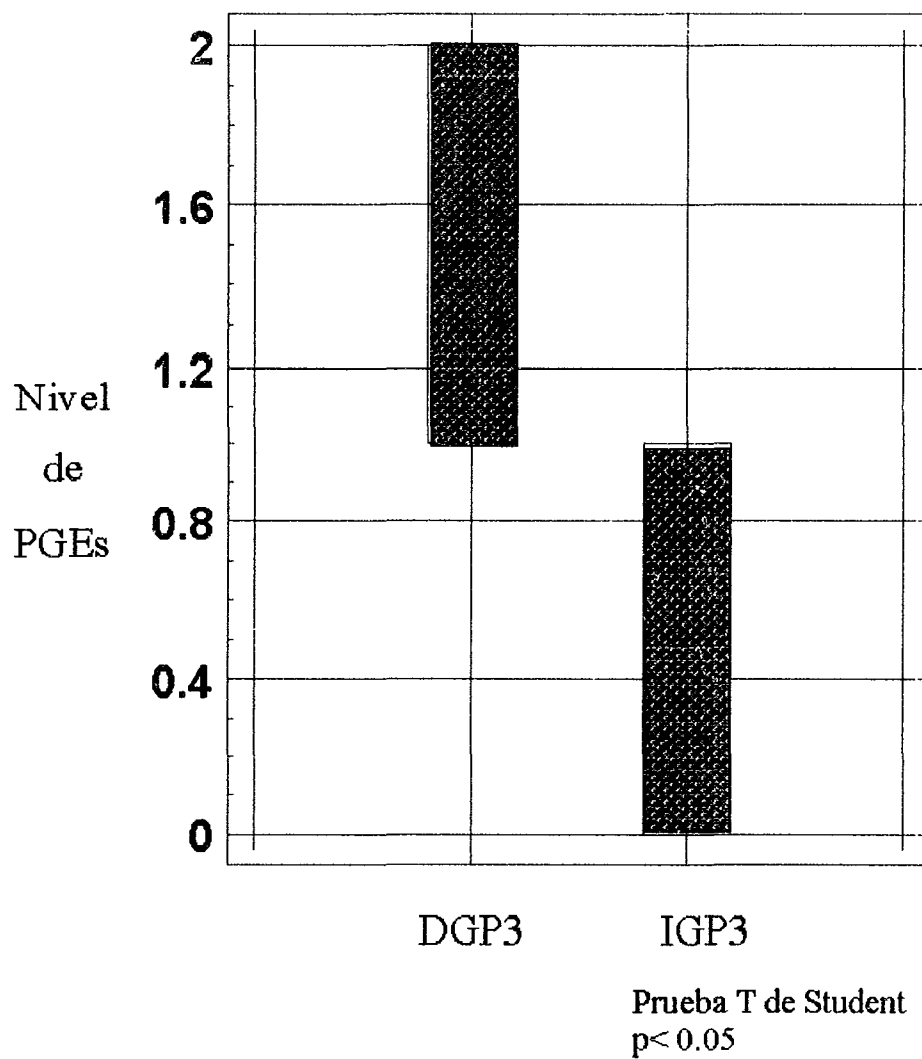
Gráfica 12. Se observan las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLT3 con su homóloga control ILT3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 13. Comparación de variables DLP3 e ILP3



Gráfica 13. Se muestran las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DLP3 con su homóloga control ILP3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

Gráfica 14. Comparación de variables DGP3 e IGP3



Gráfica 14. Se aprecian las diferencias de concentración de PGE's estadísticamente al comparar la variable DGP3 con su homóloga control IGP3, al aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas.

El resto de las variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados corroboran que la inducción de fuerzas ortodóncicas producen un aumento de niveles de PGEs en relación a los sitios donde no se generan fuerzas de tipo ortodónico fundamentalmente en las zonas de ligamento periodontal (Figuras 11 y 12). Las zonas de las papilas gingivales no presentaron diferencias estadísticamente significativas, salvo la variable DGP3-IGP3. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos medicados, a excepción de la variable CDLP1-CILP1 (Figuras 13 y 14).



Figura 11. Se aprecia al microscopio óptico de luz zona del ligamento periodontal donde no se aplicaron fuerzas ortodóncicas (muestras control). Se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs de leve (+). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.



Figura 12. Microscópicamente se observó en la zona del ligamento periodontal donde se aplicaron fuerzas ortodóncicas (muestras experimentales). Se observa una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo intenso (+++). Este espécimen corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.

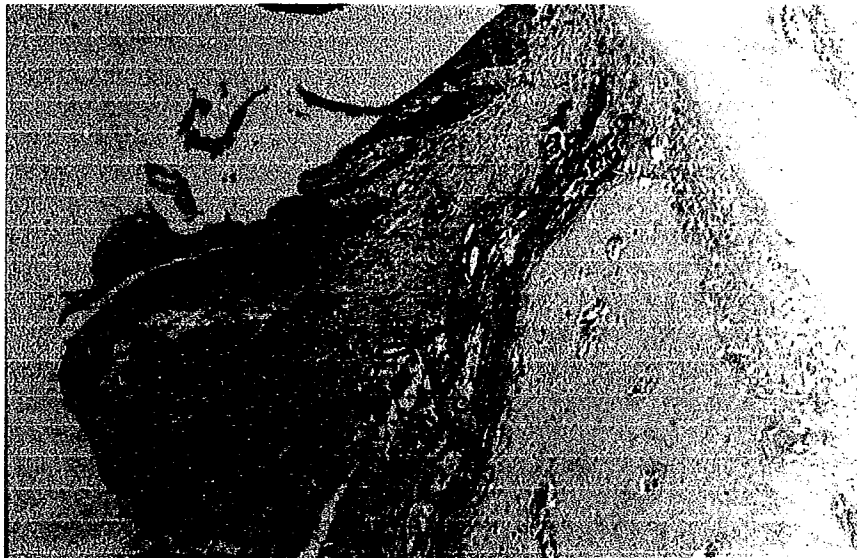


Figura 13. La fotomicrografía nos permite observar la zona de presión de las papilas gingivales, donde se presentó una expresión del anticuerpo específico a PGEs de tipo intenso (+++). Este espécimen, corresponde al grupo no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X.

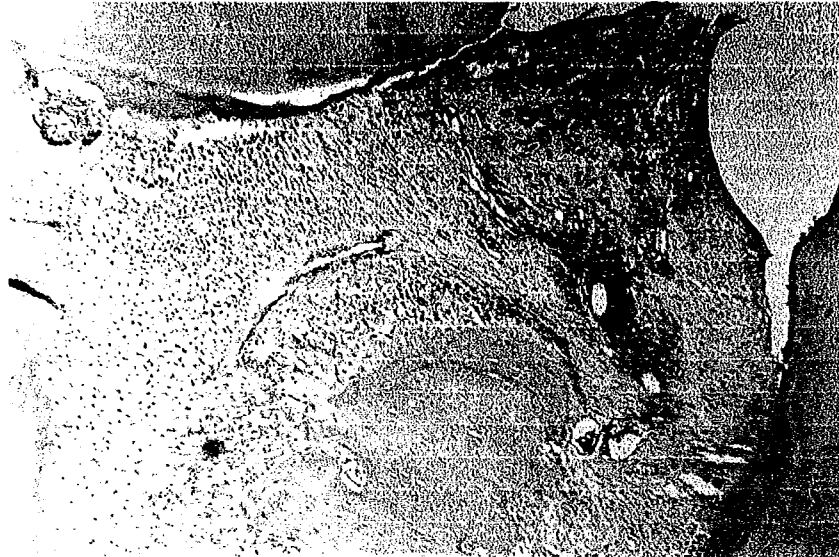


Figura 14. Se muestra al microscopio óptico de luz la zona que corresponde a las papilas gingivales control, que mostró una expresión del anticuerpo específico a PGEs en forma moderada (++). Este espécimen corresponde al grupo control no medicado sacrificado al séptimo día de iniciado el experimento. Aumento 10X

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de este estudio nos refieren aspectos importantes a analizar.

Al no observarse diferencias estadísticamente significativas en los sitios de presión con respecto a los sitios de tensión, se presume que probablemente las PGEs tengan igual participación en los procesos de reabsorción así como aposición ósea. Se reporta con mayor énfasis el papel que desempeñan las PGEs en la reabsorción ósea^{84,85}, se ha demostrado que la presencia de fuerzas mecánicas aplicadas al diente, provocan una respuesta inflamatoria, la cual promueve que los fibroblastos aumenten sus niveles de AMPc e incrementen la movilización de Ca^{2+} , lo cual se traduce en aumento de síntesis de prostaglandinas de la serie E y diferenciación celular de fibroblastos a osteoclastos; presentándose también una interacción de las PGEs con citocinas (interleucinas), factores de crecimiento, hormonas, ritmos biológicos y otros factores como señales de matrices extracelulares, moléculas de adhesión, etc.^{81,82,83}

Las PGEs ejercen efectos parecidos a los de la hormona paratiroidea, al promover la movilización de Ca^{2+} del tejido óseo.³⁶

Se ha demostrado que la administración exógena de PGEs causa reabsorción radicular y ósea⁸¹, aunque se sabe que la administración local de PGE_1 aumenta los movimientos dentales ortodóncicos.^{78,79,80}

Como puede apreciarse existen numerosas investigaciones que demuestran el papel que desempeñan las PGEs en la remodelación de tejidos periodontales, específicamente en los procesos de reabsorción, pero también participan en los procesos de formación, y como se observa en los resultados de este estudio, quizá tengan la misma importancia en ambos procesos.

Los mecanismos a través de los cuales las PGEs promueven la formación pueden comprender el incremento de hormonas anabólicas como la hormona

adrenocorticotrópica, hormona del crecimiento³³, estimula también la producción de esteroides y liberación de insulina y hormonas tiroideas.³⁴

Por otro lado, al generarse una respuesta inflamatoria, las PGEs promueven la migración de leucocitos e incrementan la corriente sanguínea a la zona dañada³², y como se observó en este estudio, las PGEs se asociaron a endotelios capilares, donde quizá interactuen de manera importante con las moléculas de adhesión celular (selectinas) y células endoteliales, moléculas de adhesión de células vasculares, moléculas de adhesión intracelular e integrinas^{44,45}, en los procesos de formación y reabsorción y en general en la remodelación de los tejidos periodontales.^{86,88}

Los resultados del estudio mostraron mayores niveles de PGEs en los sitios experimentales con respecto a las zonas control, esto corrobora los estudios antes mencionados, ya que los valores de PGEs aumentan al presentarse una reacción inflamatoria en los tejidos periodontales inducida por fuerzas ortodóncicas.^{32,87}

La administración sistémica de antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), que en este estudio se utilizaron ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina no presentaron variaciones estadísticamente significativas con los grupos que no fueron medicados en los niveles de PGEs, tanto en las zonas de control como en las zonas experimentales. Se ha reportado que el clonixinato de lisina y el ketorolaco trometamina son excelentes analgésicos, aunque su actividad antiinflamatoria es baja^{67,68}, quizá esa sea la razón por la cual al presentarse una reacción inflamatoria moderada en los tejidos periodontales, no se afecten de manera significativa los niveles de PGEs. Los estudios realizados por Yamasaki al administrar indometacina muestran disminución de actividad osteoclástica y disminución de reabsorción ósea en los tejidos periodontales al efectuarse movimientos ortodóncicos.⁸⁵

Se observó en los resultados que los niveles de PGEs tendían a ser menores en el grupo de sacrificio del tercer día, aumentando en el del grupo

de sacrificio del quinto día, y siendo mayores en el grupo de sacrificio del séptimo día. Estos resultados coinciden con estudios previos donde se menciona que al aplicar una fuerza de tipo ortodóncico se estimula la producción de moléculas involucradas en los procesos de inflamación y remodelación, iniciando su actividad específica dichas moléculas en un período retardado a lo cual posteriormente se presentarán los movimientos dentales, causando una disminución de la concentración de las moléculas y mediadores químicos involucrados en los procesos de remodelación.^{71,89,90}

Como es evidente, hay numerosos factores involucrados en los procesos de remodelación de los tejidos periodontales cuando experimentan fuerzas de tipo ortodóncico; presentándose una interacción entre los mismos, los cuales se reduce a que se presente movimiento ortodóncico en mayor o menor cantidad.⁸⁷

El esquema entonces es demasiado complejo y difícil de descifrar, cada investigación al respecto analiza pequeñas partes del fenómeno, pero la globalización de todos los elementos que participan en la remodelación de tejidos periodontales durante movimientos ortodóncicos aún no es completamente conocido.

Se requieren investigaciones sobre biología molecular y celular que continúen aportando información, para que en el futuro pueda esclarecerse cabalmente el fenómeno del movimiento dental.

CONCLUSIONES

1. Los niveles de PGEs en el ligamento periodontal en las zonas de tensión y presión tendieron a ser menores en el grupo de sacrificio del tercer día, aumentando los niveles en el del grupo de sacrificio del quinto día y correspondiendo los niveles más elevados al grupo de sacrificio del séptimo día. Las zonas de las papilas gingivales tanto de los sitios de presión y de tensión, así como todos los controles no presentaron diferencias estadísticamente significativas por lo que los niveles de PGEs presentan un período de retardo para expresarse después de la activación.
2. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la expresión de las PGEs al compararse subgrupos medicados y no medicados en los sitios de presión y tensión del ligamento periodontal y papilas gingivales por lo que se presume que la administración sistémica de ketorolaco trometamina y clonixinato de lisina no alteran los niveles de PGEs en las zonas estudiadas y en el método de administración utilizado.
3. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas al compararse las zonas de presión con las zonas de tensión en cada grupo, por lo que los niveles de PGEs son semejantes tanto en las zonas de formación de hueso, como de destrucción ósea, denotando que probablemente las PGEs tienen igual importancia y acción en ambos procesos de remodelación.
4. Se observaron diferencias estadísticamente significativas fundamentalmente en las zonas del ligamento periodontal al compararse las zonas experimentales con las zonas control, por lo que los niveles de PGEs son mayores en las zonas sometidas a fuerzas de tipo ortodóncico que en las zonas donde no se inducen fuerzas ortodóncicas. Estos resultados corroboran la información obtenida de numerosas

investigaciones que demuestran este hecho. Las zonas de las papilas no presentaron diferencias estadísticamente significativas por lo que los niveles de PGEs son semejantes.

5. Se propone realizar investigaciones futuras de biología molecular para poder esclarecer de manera exacta el papel que desempeñan las PGEs en los procesos de formación y reabsorción ósea y en general de remodelación de los tejidos periodontales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Euler, US. Some aspects of the actions of prostaglandins. The First Heymans Memorial Lecture. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1973, 202 Suppl:295-307.
2. Hamberg M, Svensson J, and Samuelsson, B Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72:2994-2998.
3. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, and Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature. 1976, 263:663-665.
4. Samuelsson, B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science, 1983, 220:568-575.
5. Prescott SM, and Majerus PW. Characterization of 1,2-diacylglycerol hydrolysis in human platelets. Demonstration of an arachidonyl-monoacylglycerol intermediate. J. Biol. Chem., 1983, 258:764-769.
6. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. Am. J. Physiol., 1992, 268:F181-F191.
7. Okazaki T, Sagawa N, Okita JR, Bleasdale JE, MacDonald PC, and Johnston JM. Diacylglycerol metabolism and arachidonic acid release in human fetal membranes and decidua vera. J. Biol. Chem., 1981, 256:7316-7321.
8. Hamberg M, Svensson J, Wakabayashi T, and Samuelsson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1974, 71:345-349.
9. Samuelsson B, Granstrom E, Green K, Hamberg M, and Hammarstrom S. Prostaglandins. Annu. Rev. Biochem., 1975, 44:669-695.
10. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison, AR, and Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. Annu. Rev. Biochem., 1986, 55:69-102.
11. Sigal E. The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism. Am. J. Physiol., 1991, 260:L13-L28.
12. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, and Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. Science, 1987, 237:1171-1176.
13. Fitzpatrick FA, and Murphy RC. Cytochrome P-450 metabolism of arachidonic acid: formation and biological actions of "epoxygenase" derived eicosanoids. Pharmacol. Rev., 1989, 40:229-241.

14. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr K, and Roberts LJ. II. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vitro in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1990, 87:9383-9387.
15. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th McGraw-Hill 1996, 603-624.
16. Flower RJ. Lipocortin. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1990, 349:11-25.
17. Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P, Gilbert RS, and Herschman HR. In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 270:1340-1344.
18. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature-New Biol.*, 1971, 231:232-235.
19. Piper PJ. Formation and actions of leukotrienes. *Physiol. Rev.*, 1984, 64:744-761.
20. Rosenkranz B, Fixher C, Weimer KE, and Frolich JC. Metabolism of prostacyclin and 6-Keto-prostaglandin F_{1α} in man. *J. Biol. Chem.*, 1980, 255:10194-10198.
21. Bergström S, Carlson LA, and Weeks JR. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.*, 1968, 20:1-48.
22. Spannhake EW, Hyman AL, and Kadowitz PJ. Bronchoactive metabolites of arachidonic acid and their role in airway function. *Prostaglandins*, 1981, 22:1013-1026.
23. Giles H, and Leff P. The biology and pharmacology of PGD₂. *Prostaglandins*, 1988,35:277-300.
24. Moncada S, and Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.*, 1979,30:293-331.
25. Mathe AA, Hedqvist P, Strandberg K, and Leslie CA. Aspects of prostaglandin function in the lung. *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296:850-855, 910-914.
26. Bennett A. The role of prostaglandins in gastrointestinal tone and motility. In, *Prostaglandins and Thromboxanes*. (Berti, F., Samuelsson, B., and Velo, G.P., eds.) Plenum Press, New York, 1977, pp:275-285.
27. Wilson DE, and Kaymakcalan H. Prostaglandins: gastrointestinal effects and peptic ulcer disease. *Med. Clin. North Am.*, 1981,65:773-787.
28. Dum JJ, and Hood VL. Prostaglandins and the kidney. *Am. J. Physiol.*, 1977,233:F169-F184.
29. Stokes JB. Effect of prostaglandin E2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle: selective inhibition of the medullary portion. *J. Clin. Invest.*, 1979,64:495-502.
30. Keeton TK, and Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol. Rev.*, 1980,32:81-227.

31. Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM, and Ford-Hutchinson AW. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 1984,2:335-357.
32. Moncada S, Ferreira SH, and Vane JR. Pain and inflammatory mediators. In, inflammation. (Vane, J.R. and Ferreira, S.H., eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 50-1. Springer-Verlag, Berlin, 1978, pp. 588-616.
33. Behrman HR. Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarian function. *Annu. Rev. Physiol.*, 1979, 41:685-700.
34. Horton EW, and Poyser NL. Uterine luteolytic hormone. A physiological role for prostaglandin F_{2α}. *Physiol. Rev.*, 1976, 56:595-651.
35. Nadler JL, Natarajan R, and Stern N. Specific action of the lipoxygenase pathway in mediating angiotensin II-induced aldosterone synthesis in isolated adrenal glomerulosa cells. *J. Clin. Invest.* 1978, 80:1763-1769.
36. Turk J, Colca JR, Notagal N, and McDaniel ML. Arachidonic acid metabolism in isolated pancreatic islets. II. The effects of glucose and of inhibitors of arachidonate metabolism on insulin secretion and metabolite synthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984,794:125-136.
37. Coleman RA, Smith WL, and Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol. Rev.*, 1994, 46:205-229.
38. Toh H, Ichikawa A, and Naruyima S. Molecular evolution of receptors for eicosanoids. *FEBS Lett.*, 1995,361:17-21.
39. Raychowdhury MK, Yukawa M, Collins LJ, McGrail SJ, Kent KC, and Ware AJ. Alternative splicing produces a divergent cytoplasmic tail in the human endothelial thromboxane A₂ receptor. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269:19256-19261.
40. Coleman RA, Kennedy I, and Sheldrick RLG. New evidence with selective agonists and antagonists for the subclassification of PGE₂ sensitive (EP) receptors. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.*, 1987, 17:467-470.
41. Coleman RA, Grix SP, Head SA, Louttit JB, Mallett A, and Sheldrick RLG. A novel inhibitory prostanoid receptor in piglet saphenous vein. *Prostaglandins*, 1994,47:151-166.
42. Gallin JI, Goldstein IM, and Snyderman R. (eds.) *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd de. Raven Press, New York, 1992.
43. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, and Sledge CB. (eds.) *Textbook of Rheumatology*, 4th de., W.B. Saunders, Philadelphia, 1993.
44. Bevilacqua MP, and Nelson RM. Selectins. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91:379-387.
45. Cronstein BN, and Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum.*, 1993,36:147-157.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

46. Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA, Norris SH, Rothlein R, Scharschmidt LA, and Lipsky PE. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37:992-999.
47. Rao BN, Anderson MB, Musser JH, Gilbert JH, Schaefer ME, Foxall C, and Brandley BK. Sialyl Lewis X mimics derived from a pharmacophore search are selectin inhibitors with anti-inflammatory activity. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269: 19663-19666.
48. Beaven MA. Histamine. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294:30-36.
49. Regoli D, and Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol. Rev.*, 1980, 32:1-46.
50. Konttinen YT, Kempainen P, Segerberg M, Hukkanen M, Recs R, Santavirta S, Sorsa T, Pertovaara A, and Polak JM. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37:965-982.
51. Dascombe MJ. The pharmacology of fever. *Prog. Neurobiol.*, 1985, 25:327-373.
52. Brooks PM, and Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324:1716-1725.
53. Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Houser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, and Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3228-3232.
54. Neade EA, Smith WL, and DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268:6610-6614.
55. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, and Vane JR. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:11693-11697.
56. Vane JR, and Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res.*, 1995,44:1-10.
57. Shapiro SS. Treatment of dysmenorrhoea and premenstrual syndrome with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 1988, 36:475-490.
58. Gabriel SE, Jaakkimainen L, and Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann. Intern. Me.*, 1991, 115:787-796.
59. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewsky R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, and Tooh LS. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119:257-262.
60. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330:1287-1294.

61. Lubbe WF. Low-dose aspirin in prevention of texemia of pregnancy. Does it have a place? *Drugs*, 1987, 34:515-518.
62. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, and Roberts LJ. II. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane formation. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319:689-698, 761-767.
63. Patrono C, and Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.*, 1987, 32:1-12.
64. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, Buckalew VM Jr, Dennis VW, Blythe WB, and Burgess WP. Analgesic use and chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320:1238-1243.
65. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, and Drazen JM. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am. Rev. Respir. D.*, 1993, 148:1447-1451.
66. Buckley MMT, and Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1990, 39:86-109.
67. Buck ML. Clinical experience with ketorolac in children. *Ann. Pharmacother.*, 1994, 28:1009-1013.
68. Brooks PM, and Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324:1716-1725.
69. Reitan K. Clinical and histological observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod*, 1967,53: 721-745.
70. Ozaki T, Miura F, Shimizu M, and Sasaki S. Collagenolytic activity during tooth movement in the rabbit. *Arch Oral Biol*, 1971, 16: 1123-1126.
71. King GJ, and Thiems S. Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in rat. *Arch Oral Biol*, 1979, 24:811-815.
72. Davidovitch Z, Musich D, and Doyle M. Hormonal effects on orthodontic tooth movement in cats-a pilot study. *Am J Orthod*, 1972, 62: 95-96.
73. Saito S, Saito M, Ngan P, Lanese R, Shanfeld J, and Davidovitch Z. Effects of parathyroid hormone and cytokines on Prostaglandin. E. Synthesis and bone resorption by human periodontal ligament-fibroblast. *Arch Oral Biol*, 1990, 35:845-855.
74. Holtrop ME, and Raisz LG. Comparison of effect of 1.25 dihydroxy-cholecalciferol, prostaglandin E2 and osteoclast activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclast on cultured long bones of fetal rats. *Calc. Tiss Int.*, 1979, 29: 201-205.
75. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement.
76. Ashcraft MB, Southard KA, and Tolley EA. *Am J Orthod Dentofact Orthop*, 1992, 102: 310-319

77. Stutzman J, Petrovic A, and Malan A. Seasonal variations of the human alveolar bone turn-over. A quantitative evaluation in organ culture. *J Interdiscipl Cye Res.*, 1981, 12: 177-180.
78. Roberts WE, Aubert MM, Spraga JM, and Smith RK. Circadian periodicity of the cell kinetics of rat molar periodontal ligament. *Am J Orthod*, 1979, 76:316-323.
79. Yamasaky K, Shibata Y, and Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res* 1982, 61:1444-1446.
80. Yamasaky K, Shibata Y, Imai S, Shibasaki Y, and Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 1984, 85:508-518.
81. Lee W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement-with particular emphasis on the relationship to the method of PGE₁ administration. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1990, 98:231-241.
82. Shanfeld J, Jones J, Laster L, and Davidovitch Z. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1986, 90:139-148.
83. Boekenooogen D, Sinha P, Nanda R, Ghosh J, Currier F, and Howes R. The effects of exogenous prostaglin E₂ on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1996, 109:277-286.
84. Ngan P, Saito S, Saito M, Lanese R, Shanfeld J, and Davidovitch Z. The interactive effects of mechanical stress and interleukin-1 β on prostaglandin E and cyclic AMP production in human periodontal ligament fibroblasts in vitro: comparison with cloned osteoblastic cells of mouse (MC3t3-E1). *Archs oral Biol*, 1990, 35:717-725.
85. Grieve W, Johnson G, Moore R, Reinhardt R, and DuBois L. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 β (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1994, 105:369-374.
86. Yamasaky K. The role of cyclic AMP, calcium, and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. *J Dent Rest*, 1983, 62:877-881.
87. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, and Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1994, 106:88-95.
88. Yamasaky K, Miura F, and Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res*, 1980, 59:1635-1642.
89. Chang H, Garetto L, Katona T, Potter R, and Roberts E. Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. *Arch oral Biol*, 1996, 41:985-994.

90. Mostafa Y, Weeks-Dybvig M, and Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod*, 1983, 83:245-250.
91. King GJ, and Fischlschweiger W. The effect of force magnitude on extractable bone resopite actvity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, 1982, 61:775-779.
92. Chumbley B, and Tuncay O. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on The rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1986: 89: 312-14
93. Davidovich Z, Finkelson M, Steigman S, *et al.* Electric currents, bone remodeling and orthodontic tooth movement. Parts and II. *Am J Orthod* 77: 14-47,1980.
94. Roberts WE, Mozsery PG, and Kingler E. Nuclear size as a cell kinetz Mauler for osteoblastic differentiation. *Am J. Anat* 1982:165:373-84
95. Goodman AG, y Gilman LS. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F: Editorial Panamericana, 1982.
96. Interleukin 1 Beta an prostaglandin E one involved in the resposse of periodontal cell to mechavical stress in vivo and in vitro. Saito M, Shigerm S, Ngan P, Shanfeld J, and Davidovitchz. *Am J Orthod Dentolac Orthop* 1991: 99: 226-40.
97. Saito S, Ngan P, Saiton, Kim K, Lanese R, Shanfel J, and Davidovitchz . Effects of citokines of on prostaglandin E an AMPc levels in human periodontal ligament fibroblast in vitro. *Archs Oral Biol* 1990: 70: 27-33.

CURRICULUM VITAE

DATOS PERSONALES

Nombre: Francisco Javier Marichi Rodríguez
Lugar de nacimiento: México, D.F.
Fecha de nacimiento: 24 de Junio de 1964
Estado Civil: Casado
Nombre del padre: Jorge Marichi Sánchez
Nombre de la madre: María del Refugio Rodríguez Herrera
Domicilio: Ixtle 12 Col. Palmas Observatorio
Teléfono: 515-5439

ESTUDIOS PROFESIONALES

- Licenciatura de Cirujano Dentista en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en los años 1982-1986
- Especialidad en Ortodoncia en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en los años 1988-1989
- Maestría en Odontología en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en los años 1990-1992
- Diplomado en Fisiología en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el año 1993

- Doctorado en Odontología en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, en los años 1992-1997

EXPERIENCIA PROFESIONAL

Docencia:

- Profesor titular de las asignaturas de ortodoncia y fisiología en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, de 1991 a la fecha
- Profesor titular de fisiología en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, de 1991 a la fecha
- Profesor titular del Departamento de Ortodoncia de la Escuela de Odontología de la Universidad Latinoamericana, en los años 1991-1994
- Profesor titular de licenciatura en la materia de redacción de escritos científicos en la Escuela de Odontología de la Universidad Latinoamericana, en los años 1992-1994

Práctica Privada:

- De 1987 a la fecha

ANEXOS

ANEXO 1.

Tabla que muestra los valores del grupo experimental 1 (GE1).

A N I M A L	D L T	D L P	D G T	D G P	I L T	I L P	I G T	I G P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	K D P	C D T	C D P	C D T	C D P	C D T	C D P	
1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
2	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1
4	2	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
5	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1
6	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0
7	2	2	2	2	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1

Ligamento periodontal (L), Papilas gingivales (G), Tensión (T), Presión (P), Ketorolaco trometamina (K), Clonixinato de lisina (C), Lado de trabajo o zona experimental (D) y Lado control o zona control (I).

ANEXO 2

Tabla que muestra los valores del grupo experimental 2 (GE2).

A N I M A L	D L T	D L P	D G T	D G P	I L T	I L P	I G T	I G P	K D L T	K D L P	K D G T	K D G P	K I L T	K I L P	K I G T	K I G P	C D L T	C D L P	C D G T	C D G P	C I L T	C I L P	C I G T	C I G P
1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	2
2	2	2	3	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
3	2	2	2	2	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
4	2	2	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1
5	2	3	2	2	0	0	2	2	1	1	2	2	0	0	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
6	2	2	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	1	1
7	2	3	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0	0	1	1	2	2	2	2	0	0	1	1

Ligamento periodontal (L), Papilas gingivales (G), Tensión (T), Presión (P), Ketorolaco trometamina (K), Clonixinato de lisina (C), Lado de trabajo o zona experimental (D) y Lado control o zona control (I).

ANEXO 3

Tabla que muestra los valores del grupo experimental 3 (GE3).

A N I M A L	D L T	D L P	D G T	D G P	I L T	I L P	I G T	I G P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	K D P	K D T	C D T	C D P	C D T	C D P	C D T	C D P	C D T	C D P
1	3	3	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0	1
2	3	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
3	2	2	1	1	0	0	1	1	2	2	3	2	0	0	1	1	2	2	1	1	0	0	1	1	
4	2	3	2	2	0	0	1	1	2	2	2	1	0	0	1	1	2	2	2	2	0	0	1	1	
5	3	2	1	1	0	0	1	1	2	2	1	2	0	0	0	0	2	3	3	3	1	1	1	1	
6	1	2	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	1	1	
7	3	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	3	1	1	1	1	2	2	1	1	0	0	0	0	

Ligamento periodontal (L), Papilas gingivales (G), Tensión (T), Presión (P), Ketorolaco trometamina (K), Clonixinato de lisina (C), Lado de trabajo o zona experimental (D) y Lado control o zona control (I).