

## Mediadores químicos y el efecto de los analgésicos en el tratamiento de ortodoncia

Peña-Montero Claudia Angélica,\* Rojas-García Alma Rosa,\*\* Gutiérrez-Rojo Jaime Fabián\*\*

### Autores:

\* Estudiante de la Especialidad de Ortodoncia.

\*\* Docentes de la Unidad Académica de Odontología y de la Especialidad de Ortodoncia.

Universidad Autónoma de Nayarit.

### Correspondencia:

Claudia Angélica Peña Montero

### Correo electrónico:

claus\_angelica@hotmail.com

*Recibido: Marzo 2012.*

*Aceptado: Agosto 2012.*

### Resumen:

En el tratamiento de ortodoncia es importante el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares que regulan el movimiento dentario durante la aplicación de fuerzas. Los cambios se refieren a las modificaciones tisulares, siendo de gran importancia considerar los cambios en los tejidos, así como las modificaciones a nivel celular y alteraciones estructurales que llevan a la liberación de mediadores químicos, para así poder entender todos los procesos involucrados.

La evaluación de los cambios celulares, vasculares y de los procesos inflamatorios que ocurren en un tratamiento de ortodoncia requiere de su conocimiento, evitando daños en los tejidos involucrados.

La acción relacionada con los efectos de los antiinflamatorios durante el movimiento dental, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y con ello la síntesis de las prostaglandinas, afectando el mecanismo fundamental del movimiento dental (inflamación), dando como resultado la inhibición del remodelado óseo. El uso de estos inhibidores de la ciclooxigenasa comprueba la participación de las prostaglandinas relacionada con la actividad osteoclástica y la resorción ósea.

**Palabras clave:** Mediadores químicos, analgésicos, ortodoncia.

### Abstract:

In the orthodontic treatment, the understanding of the cellular and molecular mechanisms that regulate the tooth movement during the application of forces is important. The changes relate to amendments tissue, being of great importance considering the changes in the tissues, as well as modifications to the cellular level and structural changes that lead to the release of chemical mediators, so to understand all the processes involved.

Evaluation of cell and vascular changes and inflammatory processes occurring in orthodontic treatment requires knowledge, avoiding damage to the tissues involved. However, in the treatment of orthodontic forces produce physiological movement exaggerated leading to pain.

The action related to the effects of anti-inflammatory during tooth movement, inhibit the activity of cyclooxygenase and thereby the synthesis of prostaglandins, affecting the fundamental mechanism of the dental movement (inflammation), resulting in inhibition of bone remodeling. The use of these inhibitors of cyclooxygenase checks the involvement of prostaglandins related osteoclastic activity and bone resorption.

**Key words:** Chemical mediators, analgesics, orthodontics.

### Introducción

El movimiento dental es un fenómeno fisiológico permanente producido entre el diente y el hueso alveolar para la adaptación de la dentición que acompaña al crecimiento y desarrollo craneo-facial.<sup>1</sup> El hueso alveolar rodea la raíz del diente, separados por tejido conjuntivo que contiene nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. El ligamento periodontal (LPD) une el diente a su alveolo, su función es recibir y transmitir las fuerzas de la masticación o parafunción. En el ligamento periodontal abundan elementos proliferativos que acuden a los estímulos funcionales modificando la posición del diente, debido a la reabsorción y neoformación de hueso durante el movimiento ortodóncico.<sup>2</sup>

No existe gran diferencia entre las reacciones hísticas en el movimiento dentario fisiológico y las del movimiento ortodóncico, pero como los dientes se mueven rápidamente al estímulo del tratamiento de ortodoncia, los cambios son más marcados y extensos.<sup>3</sup>

El movimiento dental ortodóncico es un fenómeno fisiológico para la adaptación de la dentición,<sup>1</sup> en la que las fuerzas mecánicas aplicadas sobre el diente provocan eventos biológicos en las células y la matriz extracelular que las rodea.<sup>4</sup> Para mover los dientes se estimula el periodonto de forma mecánica aplicando fuerzas en la corona dental. Según la cantidad de presión y el tiempo en que actúa, se crean áreas de reabsorción y aposición ósea.<sup>5</sup>

Los movimientos de ortodoncia producen cambios en los genes y moléculas contenidas en las células que involucran una interacción entre los segundos mensajeros bioquímicos y los elementos estructurales celulares y extra-celulares. La deformación mecánica activará enzimas y canales iónicos, a través de cambios generados en la matriz extracelular, que son comunicados al citoesqueleto celular por las proteínas de membrana.<sup>6</sup>

El ligamento periodontal y el hueso alveolar responden ante el estímulo de la fuerza produciendo zonas de isquemia e inflamación por lo que ocurre una remodelación ósea y desplazando los dientes. Al haber inflamación genera dolor durante el movimiento dental en los pacientes.<sup>5,6</sup>

La **inflamación** es la reacción del tejido vascularizado ante una agresión local<sup>7</sup> del huésped a una injuria en el tejido, producida por estímulos mecánicos y químicos.<sup>6</sup> Se caracteriza por eventos celulares y vasculares que regulan la respuesta biológica, como la que se presenta después de aplicar una fuerza a un diente o grupo de dientes.<sup>8</sup> En el tratamiento de ortodoncia hay un proceso de inflamación aguda, en el cual hay eventos celulares y vasculares en los tejidos radiculares, perirradiculares y pulpares; que son mediadas por la histamina y la bradiquinina, reconocidas como potentes vasodilatadores<sup>9</sup> que regulan la respuesta biológica al tratamiento de ortodoncia.<sup>6</sup> Posteriormente se incrementa el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, lo que permite la salida de líquidos y de proteínas, provocando así edema que acompaña la migración de polimorfonucleares neutrófilos (PMNn), con la aparición de los macrófagos que darán origen a los osteoclastos.<sup>9</sup> Independientemente de la causa por la que se produzca, la respuesta inflamatoria siempre será igual; hay cambios en el flujo, en el calibre vascular, en la permeabilidad vascular y exudado leucocitario.<sup>7</sup> Durante la inflamación se puede presentar infección metastásica o bacteriemia.<sup>10</sup>

La evaluación de los procesos inflamatorios y de los cambios celulares y vasculares que ocurren en el tratamiento de ortodoncia, requieren conocimientos en anatomía, biología celular y molecular.<sup>6</sup> El movimiento ortodóncico podría ser considerado como un movimiento fisiológico exagerado más que como una respuesta inflamatoria.<sup>11</sup>

En el proceso inflamación se debe tener en cuenta la presencia del **dolor**, el cual puede ser definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión potencial o presente.<sup>11</sup> La correcta evaluación del dolor para

un diagnóstico certero abarca varios aspectos tales como: momento de aparición, grado de intensidad, frecuencia de aparición, tiempo de duración, nivel de tolerancia, su asociación con el proceso inflamatorio, limitaciones que provoca y la necesidad de tratamiento.<sup>12</sup>

#### Movimiento ortodóncico ideal

Durante el movimiento de los dientes en ortodoncia se involucran procesos químicos, físicos y mecánicos. A partir de la aplicación de una fuerza, se da inicio a una serie de acontecimientos que dan como resultado el traslado del diente desde su posición original.<sup>13</sup>

Los cambios en la posición de los dientes dependerán del tiempo y magnitud de la fuerza. Las fuerzas intensas dan lugar a la rápida aparición del dolor, a necrosis de los elementos celulares del ligamento periodontal y al fenómeno de la resorción basal. Las fuerzas de menor intensidad son compatibles con la supervivencia de las células del ligamento periodontal y con una remodelación del alvéolo dental, mediante una resorción frontal relativamente indolora. En la práctica ortodóncica, se pretende conseguir el mayor movimiento dental posible mediante resorción frontal.<sup>14,15</sup>

Una vez que se aplica la fuerza en el diente se presenta la compresión del ligamento periodontal en el lado de presión, se iniciará la reabsorción alveolar, en el lado de tensión las fibras del ligamento se orientarán en dirección a la fuerza que apliquemos causando así la aposición de hueso. Dando como resultado el movimiento dental.<sup>16</sup>

Existen dos teorías principales que explican cómo una fuerza ligera es capaz de estimular la resorción ósea: la teoría presión tensión y la teoría de la electricidad biológica o hipótesis piezoeléctrica.<sup>13</sup>

#### Teoría de la presión tensión

Se debe a cambios celulares producidos por la acción de sustancias químicas que se originan cuando se altera el flujo sanguíneo adyacente al diente durante el movimiento dental<sup>17</sup> debido a la reducción o aumento del diámetro de los vasos sanguíneos; relaciona el movimiento dentario con respuestas bioquímicas de las células y componentes extracelulares del ligamento periodontal y el hueso alveolar.<sup>18</sup>

A nivel microscópico en el movimiento dental fisiológico hay presencia de osteoclastos residentes en lagunas esparcidas en la pared ósea

alveolar, indicando resorción activa. Después la resorción cesa y las lagunas de Howship son ocupadas por osteoblastos, que forman el hueso donde quedan incluidas nuevas fibras periodontales.<sup>19</sup>

#### **Teoría de la piezoelectricidad**

O teoría bio-eléctrica se atribuye el movimiento dental a cambios en el metabolismo óseo que son controlados por señales eléctricas generadas cuando<sup>17</sup> el hueso alveolar se flexiona y se deforma<sup>20</sup> por la aplicación de una fuerza; las señales eléctricas modifican la remodelación ósea de la que depende el movimiento dental.<sup>17</sup>

Existen ciertas señales eléctricas de gran importancia en el movimiento dental; se observa un tipo endógeno en el hueso sometido a tensión, lo cual se conoce como potencial bioeléctrico.<sup>20</sup> Las células metabólicamente activas del hueso y tejido conjuntivo producen cargas electronegativas proporcionales a su actividad; mediante la aplicación de señales eléctricas exógenas se ha podido modificar la actividad celular, observándose una serie de respuestas a nivel de las membranas celulares, cuya despolarización genera impulsos nerviosos y contracciones musculares.<sup>21</sup>

El mecanismo exacto del movimiento dental aún no se conoce, “pero sabemos que este movimiento puede estar mediado por la producción y acción local de prostaglandinas, histamina, bradiquinina, serotonina, sustancia P, catepsina K, e interleuquinas 1 y 6, entre otros mediadores químicos”.<sup>5</sup>

#### **Mediadores químicos**

En la inflamación, hay una cascada de reacciones bioquímicas que producen varias sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, prostenoides o epóxidos. La histamina y las quininas plasmáticas dilatan los vasos de la microvasculatura y aumentan la permeabilidad de la pared vascular y proteínas vasculares de gran tamaño se extravasan al tejido conectivo. El fluido tisular de los vasos sigue a las proteínas al espacio extracelular y causa edema. Además del aumento del edema, las quininas plasmáticas estimulan las fibras dolorosas. Las quininas plasmáticas activan la enzima fosfolipasa A2, esta enzima convierte los fosfolípidos de la membrana celular<sup>22</sup> en metabolitos del ácido araquidónico,<sup>23</sup> procedente de los lípidos, el cual es capturado durante los procesos inflamatorios por las ciclooxigenasas que se encuentran en íntima relación con la membrana celular, para transformarlos en prostaglandinas, entre las cuales se encuentra la prostaglandina E2 (PGE2).<sup>9</sup>

Hay dos vías por las que el ácido araquidónico es metabolizado: la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, los productos de la primera son las prostaglandinas (Pgs) de la serie E y F,<sup>24</sup> presentes en los fosfolípidos de la membrana celular y liberadas por estímulos inflamatorios bajo la acción de la fosfolipasa A2,<sup>9</sup> éstas favorecen la quimiotaxis vascular, la permeabilidad de la membrana celular al calcio<sup>25</sup> y el número de osteoblastos, los cuales a su vez regulan la actividad de los osteoclastos<sup>24</sup> a la vez que activan los segundos mensajeros AMPC y GMPC; la prostaglandina E favorece la actividad osteoclástica y osteoblástica,<sup>26</sup> por lo que el proceso final depende de éstas.<sup>27</sup> También encontramos prostaciclina (como la PGI2) y los de la segunda son los leucotrienos. Los leucotrienos, pueden ayudar a la movilización del calcio en el interior de la célula.<sup>24</sup> Los leucocitos producen y liberan células inflamatorias que dan lugar a las citocinas, que a su vez, liberan interleuquinas, que interactúan con los receptores de las células implicadas en el proceso de remodelado como los osteoblastos.<sup>26</sup>

#### **Sistemas enzimáticos plasmáticos**

En la respuesta inflamatoria sistémica participan por lo menos cuatro sistemas de proteínas plasmáticas,<sup>28</sup> estimulados por el factor de Hageman en respuesta a la endotoxina circulante durante la sepsis, a las proteasas derivadas de los polimorfonucleares, a la kallicreína, a la plasmina y al factor XIa.<sup>29</sup>

**a. Sistema de contacto:** También es activado por el factor Hageman. Éste convierte la pre-kallicreína en kallicreína. La kallicreína se convierte en kininógeno y posteriormente en bradikina. La bradikina es un metabolito que causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, vasoconstricción pulmonar y coronaria, además de la activación de la fosfolipasa A2.<sup>28</sup>

**b. Sistema de complemento:** Durante la sepsis se producen opsoninas como la C3a y C5a que estimulan la migración, adherencia y degranulación de neutrófilos vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y disminución de la resistencia vascular periférica. Desencadenado a través de la vía clásica del complemento, estimulado por los complejos antígenos anticuerpos circulantes, mientras que la vía alterna inicialmente es activada por las bacterias.<sup>28</sup>

**c. Sistema de la coagulación:** Desencadenado por la elaboración de una proteína asociada con la membrana de los monocitosmacrófagos con actividad procoagulante. Estas sus-

tancias inician la coagulación a través del factor VII. Una de las formas de localizar la respuesta inflamatoria es a través de la trombosis, pero cuando esto falla predispone la evolución del proceso hacia el síndrome de distrés respiratorio.<sup>28</sup>

**d. Sistema fibrinolítico:** Este sistema se estimula por la activación del factor XI que produce la conversión del plasminógeno en plasmina y activa la vía intrínseca de la coagulación.<sup>2</sup>

#### Sustancia P

Se encuentra en altas concentraciones en las terminaciones aferentes en la primera sinapsis de la vía del dolor lento.<sup>27</sup> Cuando se produce la liberación de sustancia P, interactúa con diferentes poblaciones de células inflamatorias produciendo liberación de histamina, la cual causa una elevación en la presión sanguínea del tejido y un aumento de la permeabilidad vascular y potencial el efecto de las células inflamatorias. La capsaicina local o parenteral disminuye la sustancia P en las terminaciones nerviosas de las fibras tipo C, debido a que la membrana celular de las neuronas ubicadas en estas terminaciones nerviosas, tienen receptores específicos para la capsaicina. Otra molécula capaz de modular el dolor por inhibición de la sustancia P es la encefalina.<sup>27</sup>

#### Metabolitos del ácido araquidónico

Los eicosanoides son un grupo de potentes sustancias vasoactivas, cuyo origen común es el ácido araquidónico, el cual se libera a partir de los fosfolípidos de la membrana por la acción de la fosfolipasa A, y se degrada a través de tres vías metabólicas:<sup>30</sup>

- *Ciclooxigenasa:* Que da lugar a: prostaglandinas (PgE<sub>1</sub>, PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2</sub> alfa, PgD<sub>2</sub>, PgH<sub>2</sub> y Pgl<sub>2</sub> o prostaciclina) y tromboxanos A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>).<sup>30</sup>
- *Lipoxygenasa:* Que da lugar a los leucotrienos.<sup>30</sup>
- *Epooxigenasa o del citocromo P450:* Que da lugar a los ácidos epóxieicosatrienoicos.<sup>30</sup>

Todas estas sustancias actúan como mediadores en todos los pasos de la inflamación aguda.<sup>25</sup>

#### Prostaglandinas (Pgs)

En la inflamación provocada por la ortodondia se incrementa la permeabilidad vascular y estimula la infiltración celular, así linfocitos, monocitos y

macrófagos, se infiltran en el tejido inflamado, donde las Pgs son liberadas. Las Pgs promueven la resorción ósea, estimulando e incremento el número y tamaño de los osteoclastos. Este mecanismo puede estar relacionado con la presencia de mediadores inflamatorios como la prostaglandina E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>) y las interleucinas (IL- 1b), las cuales interactúan con las células óseas.<sup>31</sup>

El proceso final depende de las prostaglandinas, moléculas derivadas del ácido araquidónico,<sup>27</sup> semejantes a las hormonas, y contribuyen al desarrollo de la inflamación,<sup>16</sup> éstas se liberan en respuesta de agresiones mecánicas, térmicas, químicas y bacterianas.<sup>31</sup>

#### Tipos de prostaglandinas

##### Pgl<sub>2</sub>

Produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, se contrapone el efecto del TXA<sub>2</sub> que constituye un excelente agregante plaquetario y un potente vasoconstrictor. Las acciones de la PGI<sub>2</sub> vienen mediadas por la estimulación de la adenilato ciclasa, enzima que produce aumento de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en las plaquetas y en la musculatura lisa vascular.<sup>25</sup>

##### PO<sub>12</sub>

Inhibe la adhesión de las plaquetas para el subendotelio<sup>31</sup> y aumenta la producción de PC12 y de su metabolito el 6-ceto-PGFia.<sup>24</sup>

##### PgE<sub>1</sub>

Es un vasodilatador modesto, pero en altas concentraciones se ha asociado con mayor riesgo de reabsorción radicular.<sup>27</sup> La reabsorción ósea disminuye la síntesis de colágeno y aumenta el Adenosín Monofosfato Cíclico (AMPC), por lo que la función de las prostaglandinas como mediadores de la reabsorción ósea inducida por el tratamiento de ortodondia aumentaría el movimiento dental pero con riesgo de reabsorción radicular.<sup>32</sup>

##### PgE<sub>2</sub>

La reabsorción radicular externa por tratamiento ortodóntico se caracteriza por la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub>, la cual juega un papel importante como mediador de la reabsorción y remodelación ósea inducida por estrés mecánico, disminuyendo la síntesis de colágeno e incrementando el AMPC. Este proceso es regulado por la hormona PTH y la calcitonina, produciendo una activación de los osteoclastos. Otros elementos involucrados en la regulación son los neurotransmisores (SP, VIP, CGRP), citoquinas o monoquinas (in-



terleucina 1, interleucina 2, factor de necrosis tumoral e interferón gamma).<sup>33</sup>

#### **PgF<sub>2</sub> Alfa**

Contribuye en los procesos de activación plaquetaria.<sup>34</sup>

#### **PgD<sub>2</sub>**

Se comporta como vasodilatador pulmonar en edades tempranas, pero con el paso del tiempo actúa como vasoconstrictor, este efecto también se ha observado también con la histamina. Ambos, PGD<sub>2</sub> e histamina, se hayan presentes en los mastocitos, cuyo número aumenta al final del nacimiento y disminuye marcadamente tras el mismo. Además, la histamina estimula la secreción del Factor Activador Plaquetario (PAF).<sup>27</sup>

#### **PgH<sub>2</sub>**

Es un potente vasoconstrictor y precursora de todas las PGs de la serie 2 y tromboxanos (TXS),<sup>35</sup> y es un receptor de TP agonista de las plaquetas de manera irreversible en los agregados humanos, es considerada como un sustrato de suicidio de plaquetas sintasa TX.<sup>36</sup>

#### **Prostaciclina**

Es considerada como el principal eicosanoide sintetizado por el endotelio de los vasos. Una vez liberada, su conversión es iniciada por la enzima ciclooxigenasa (COX), que lo transforma primeramente en los endoperóxidos cíclicos (PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>), los que a su vez son convertidos en fracción de segundos por enzimas tisulares locales en prostaciclina.<sup>36</sup>

#### **Tromboxanos**

Son inductores de la agregación plaquetaria<sup>37</sup> y la reacción liberadora de plaquetas, se cree que es un mediador fisiológico de la agregación plaquetaria, ya que estimula el receptor TP junto con las prostaglandinas produciendo así el cúmulo de las plaquetas y la facilitación de la agregación.<sup>38</sup>

#### **Leucotrienos**

Dan lugar a vasoconstricción, aumento de permeabilidad, así como son potentes broncoconstrictores y favorecen la vasoconstricción.<sup>30</sup>

#### **Catepsina k**

Es una enzima que actúa en contra de proteínas de matriz como los colágenos tipo I y II. Esta enzima está presente en el osteoclasto y en las lagunas de resorción de la superficie ósea, la presencia de ésta favorece la formación de dichas lagunas para comenzar con la resorción osteoclastica.<sup>39</sup>

#### **Interleuquinas**

Es inducida y secretada por diferentes células, como los monocitos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales. La IL-8 se encarga de inducir la adhesión de los LPMN a las células endoteliales así como de su posterior migración. Presenta quimiotaxis y liberación de gránulos, conteniendo diversas enzimas lisosomales que originan la reabsorción ósea.<sup>40</sup>

#### **Analgésicos en Ortodoncia**

Existe una acción relacionada con los efectos de las drogas antiinflamatorias en el rango del movimiento dental, son usadas para controlar el dolor durante el movimiento dental ortodóncico, al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa y con ello la síntesis de las Pg. Por lo que puede afectar el movimiento dental, no permitiendo la remodelación ósea.<sup>25</sup>

#### **Nimesulide**

Es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas, capaz de disminuir la población de osteoclastos en el hueso. La expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 es importante en la migración de las células precursoras de los osteoclastos hacia los sitios de resorción.<sup>4</sup>

#### **Diclofenaco**

Posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, por lo tanto, es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor a la indometacina.<sup>38</sup> El diclofenaco disminuye la producción de leucotrienos, estimulando la reincorporación del ácido araquidónico libre a triglicéridos, así como también inhibe la liberación de radicales libres oxigenados que participan en el daño tisular. Inhibe la migración leucocitaria, y la actividad de la catepsina 1, disminuyendo la degradación del cartílago articular.<sup>42</sup> Hay evidencias de que el diclofenaco al igual el ibuprofeno y la indometacina, retrasan la reparación de los tejidos lesionados y en el hueso interfieren no sólo con la reparación si no también con el crecimiento.<sup>42</sup>

#### **Indometacina**

Es una droga que tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, ha sido muy estudiada en el movimiento dentario Ortodóncico.<sup>41</sup> Es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa que forma las prostaglandinas, también inhibe la motilidad de leucocitos polimorfonucleares y la reabsorción del hueso alveolar, favoreciendo la pérdida de adhesión de las fibras periodontales al hueso e inhibiendo el remodelado óseo.<sup>32</sup>

**Ibuprofeno**

Es otra droga antiinflamatoria que deriva del ácido propiónico. Es mejor tolerada que la indometacina y la aspirina. Los derivados del ácido propiónico son inhibidores efectivos de la ciclooxigenasa.<sup>32</sup> Tiene acción similar a la aspirina, altera la función plaquetaria prolongando el tiempo de coagulación. También inhibe la producción de la prostaglandina PgE<sub>2</sub> en el ligamento periodontal disminuyendo los osteoclastos.<sup>32</sup>

**SULINDAC**

Inhibidor de la ciclooxigenasa, en específico es inhibidor de las prostaglandinas.<sup>38</sup>

**PIROXICAM**

Potente inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas, por lo que se considera como un agente antiinflamatorio efectivo.<sup>38</sup>

**Referencias bibliográficas**

1. Tafur A, Tuesta O, Raymundo J. Biología del movimiento ortodóntico. Revista Estomatol Herediana. 2001; 11(2): 46-51.
2. Canut J. Ortodoncia clínica y terapéutica. 2a. Ed. Barcelona: Masson; 2005, p. 17-33.
3. Guercio E. Biología del movimiento dentario ortodóntico: Revisión de conceptos. Acta Odontol Venez. 2001; 39(1): 61-5.
4. Rodríguez C, Vanin D. Efectos de la Ortodoncia en la Pulpa Dental. Revista Estomatológica. 2006; 14(1): 27-9.
5. López R. Modulación farmacológica en el tratamiento ortodóntico. Revista Estomatología. 2006; 14(2):12-7.
6. Uribe G. Ortodoncia: teoría y clínica. 2a. Ed. Medellín: CIB; 2010, p. 152.
7. Sandy J, Farndale R, Meikle M. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1993; 103(3):212-22.
8. Uribe G. La fuerza y el movimiento dental. Capitulo 8. En: Ortodoncia. Teoría y clínica. Medellín: CIB; 2004, p. 176-80.
9. Saldarriga J, Acosta E, Arbeláez D, Blandón A, Vasseur O. Evaluación del efecto del rofecoxib en los cambios dentinopulpaes, el movimiento dental y la inhibición de la reabsorción radicular durante la aplicación de fuerzas ortodónticas intrusivas. Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia. 2005; 17(1): 43-57.
10. Peña M, Peña L, Díaz A, Torres D, Lao N. La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas. visto en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v45n1/est06108.pdf> consultado el día 8 de Octubre del 2011.
11. Saquelli A, Orellana A, Garzón R. Alternativas de tratamiento para disminuir el dolor de origen ortodóntico. Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría "Ortodoncia.ws" edición electrónica marzo 2010. en: [www.ortodoncia.ws](http://www.ortodoncia.ws). Consultada, 23/05/2011
12. Graber T, Vanarsdall R, Vig K. Ortodoncia. Principios y Técnicas actuales. España: Elsevier; 2006, p. 145-216.
13. Schemel ME, Cabrera A. Fisiología periodontal del movimiento dentario durante el tratamiento Ortodóntico. Acta Odontológica Venezolana. Vol. 48 No. 3 /2010 Recibido para arbitraje : 12/01/2009 ISSN: 001-6365 Caracas Venezuela [www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art19.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art19.asp)
14. Proffit W, Fields H, Ackerman J, Bailey L, Tulloch J. Ortodoncia. Teoría y Práctica. 3a. Ed. Madrid: Harcourt; 2001, p. 296-312.
15. Storey E. The Nature of tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1973; 63(3): 292-314.
16. Contran R, Kumar V, Robbins S. Patología Estructural y Funcional. 5a. Ed. Madrid: Elsevier; 1999, p. 57-71.
17. Vargas M, Gutiérrez G. Homeopatía: Alternativa para controlar el dolor en ortodoncia. Foro de investigación y tratamiento del dolor para la comunidad médica. <http://www.intramed.net/sitios/mexico/dolor/DOLOR%20VOIII2.pdf> Consultado: 23/05/2011
18. Gianelly A. Force induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. Am J Orthod Dentofacial. Orthop 1969; 55(1): 5-11.
19. Moyers R. Manual de Ortodoncia. 4ta. Ed. Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana; 1992, p. 307-12.
20. Proffit W. Bases biológicas del tratamiento ortodóntico. Cap. 9. En: Ortodoncia. Teoría y Práctica. 2a. Ed. Mosby; Madrid: 1994, p. 266-88.

21. Stark T, Sinclair P. The effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1987; 91(2): 91-104.
22. Couto M, De Abreu S. AINES en Odontología. *Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo.* Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista/v3n1/3-1-6.pdf> Consultada: 24/05/2011
23. Yamasaky K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandin on experimental tooth movement in monkeys (macaca fuscata). *J Dent Res.* 1982; 61: 1444-6.
24. Yamasaky K, Shibata Y, Imai S, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *AJO.* 1984; 85: 508-18.
25. Samano R, Lezama D. Influencia de las Prostaglandinas en el Movimiento Dental Ortodóncico. *Revista de la Asociación Dental Mexicana* 1999; 44(2): 59-63.
26. Srivastava S, Mehrotra A. Role of Mechanotransduction in Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review. *The orthodontic cyberjournal.* 2011; 2. Disponible en: <http://ortho.cj.com/2011/02/5176/> consultdo el día: 12 octubre 2011.
27. Cogolludo A. Estudio de la Vasodilatación Inducida por la Activación de la Vía del NO/GMP de los Canales KATP y de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en Arterias Pulmonares y Mesentéricas de Lechón. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 1999, p. 29-33.
28. Mena V, Riverón R, Pérez J. Nuevas consideraciones fisiopatológicas sobre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica relacionada con la sepsis. *Rev Cubana Pediatr.* 1996; 68(1): 57-70.
29. Caviedes J. Control de la sustancia P en la inflamación neurogénica del tejido pulpar con capsaicina. *Rev FOC.* 2002. Aceptado en mayo de 2006 Disponible en: <http://www.encolombia.com/FOC-C1.htm>
30. Pérez A, Cartaya L, Valencia V, Sanjurjo V, Ilisástigu T. Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación. *Revista Cubana Estomatol.* 1998; 35(2): 56-61.
31. Weiss H, Turitt V. Prostacyclin (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. *Blood Journal.* 1979; 53: 244-50.
32. Giaimo C, Cadavid P, Ceron A, Rios S. Conceptos biológicos y farmacológicos del movimiento Ortodóncico. *Revista CES Odontología.* 1998; 11(2): 49-53.
33. Caviedes J, Lorenzana T, Ordoñoñes A, Tinjacá V. Reabsorción Radicular Externa Causada por el tratamiento Ortodóncico. *Rev Mex Odontol Clín.* 2006; 1(1): 16-19.
34. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Seta F, Capone M, Tacconelli S, et al. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 64-70.
35. Jones D, Fitzpatrick F. "Suicide" inactivation of thromboxane A<sub>2</sub> synthase. Characteristics of mechanism-based inactivation with isolated enzyme and intact platelets. *J Biol Chem* 1990; 265(33): 20166-71.
36. Hamberg M, Svensson, J, Wakabayashi T, Samuelson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1974; 71(2): 345-9.
37. Guivernau M, Berr M. Producción de prostaciclina en arteria radial de diabéticos: Comparación con la vena safena y arteria mamaria interna y su relevancia en el pronóstico de estos bypass coronarios. *Rev Méd Chile.* 2008; 136(7): 823-30.
38. Goodman A, Rall T, Nies A, Taylor P. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8a. Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1991.
39. Negri A, Catepsina K. Un nuevo blanco molecular en el tratamiento de la resorción ósea aumentada. *REEMO.* 2004; 13(6): 134-6.
40. Castro C, Koss M, López M. Marcadores bioquímicos de la enfermedad periodontal. *Pro-Med Oral.* 2003; 8: 322-8.
41. García A, Calleja E, Gómez J. Osteoclastos en el hueso alveolar y las moléculas de adhesión intercelular (icam-1) En células del ligamento periodontal durante el estrés mecánico, en ratas tratadas con diclofenaco o nimesulide. *Revista de la Asociación Dental Mexicana.* 2009; LXV(3): 22-7.
42. Calleja E, García A, Gómez J. Efecto del Diclofenaco en la Formación de Osteoclastos Inducidos por Estrés Mecánico. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría.* 2005; 5: 1-6.