
EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL ROFECOXIB EN LOS CAMBIOS DENTINO-PULPARES, EL MOVIMIENTO DENTAL Y LA INHIBICIÓN DE LA REABSORCIÓN RADICULAR DURANTE LA APLICACIÓN DE FUERZAS ORTODÓNCICAS INTRUSIVAS*

JULIO ROBERTO SALDARRIAGA M.**, EDWIN ACOSTA O.***, DIEGO ALEJANDRO ARBELÁEZ P.***,
ANA MARÍA BLANDÓN U.****, OLGA VASSEUR*****

RESUMEN. La reabsorción radicular asociada al movimiento dental es un efecto indeseado durante la terapia ortodóncica. El propósito de este estudio fue el de identificar los cambios dentinopulpares, el grado de reabsorción radicular externa (RRE) y la cantidad de movimiento dental en pacientes medicados con rofecoxib durante la aplicación de fuerzas ortodóncicas intrusivas de 2 onzas. La muestra la constituyeron 6 sujetos (12 dientes) en quienes se evaluaron 8 dientes para el grupo experimental (rofecoxib) y 4 dientes para el grupo control (placebo). Se utilizó un aparato fijo tipo barra transpalatina y un bracket adherido a tercio medio de la cara vestibular de los primeros bicúspides superiores, en cada segmento se instaló un alambre TMA con dobleces intrusivos que fueron activados cada seis semanas. El protocolo de administración del medicamento y del placebo se planteó teniendo en cuenta la estabilización de su concentración tras su administración en forma regular. Como parte del tratamiento los premolares fueron extraídos y se realizaron los cortes respectivos, se utilizó coloración de hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson para observar los cortes al microscopio de luz. En los cortes histológicos se observó en la capa odontoblástica mayores cambios morfológicos, aumento de las fibras colágenas y angiogénesis en el grupo experimental. Se encontró que el grupo control presentó mayor cantidad de lesiones radiculares que el grupo experimental. Al medir la cantidad de movimiento dental, se observó que los rangos de movimiento bajo el rofecoxib fueron mayores que con el placebo. El rofecoxib mostró ser eficaz en la inhibición de la RRE, comparado con un medicamento placebo en esta muestra. Con las actuales limitaciones del uso del rofecoxib, se puede decir que los inhibidores preferenciales de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) presentan mejor control que los inhibidores específicos de la COX-2 en los cambios dentinopulpares deletéreos que se presentan luego del movimiento intrusivo.

Palabras clave: Reabsorción radicular externa, movimiento dental, intrusión, rofecoxib, cambios dentino-pulpares

ABSTRACT. Root resorption associated to dental movement is an undesired side effect during orthodontic therapy. The purpose of this study was to identify the changes in the pulp-dentine organ, the degree of external root resorption, and the amount of dental movement in patients under Rofecoxib treatment, during the application of 2 ounce-intrusive orthodontic forces. The sample consisted of 6 subjects (12 teeth) on whom 8 teeth were evaluated as the experimental group (Rofecoxib) and 4 teeth as the control group (placebo). A fixed device (transpalatal bar) was used and a bracket was attached to the middle third of the buccal surface of the first upper premolar. On each segment a TMA wire with intrusive bends was set and activated every 6 weeks. The protocol of drug and placebo intake was determined by taking into account the stabilization of their concentration after regular administration. As part of the treatment, the premolars were extracted and prepared for histological examination. These cuts were dyed with Hematoxilin-Eosin colorants and Masson's Trichromatic in order to observe them under the light microscope. The histological cuts showed more morphological changes at the odontoblastic layer, with increase in the number of collagen fibers and angiogenesis for the experimental group. In contrast, the control group presented more root damage than the experimental group. The range of dental movement under Rofecoxib was greater than the range under placebo after measuring the degree of dental movement. The rofecoxib showed to be effective in the inhibition of the RRE, compared with a medication placebo in this sample. With the current limitations to the rofecoxib use, one can say that the preferential inhibitors of the COX-2 present a better control that the specific inhibitors of the COX-2 in the dentinopulpar deleterious changes that are presented after the intrusive movement.

Key words: external root resorption, dental movement, intrusion, Rofecoxib, pulp-dentine changes.

* Investigación realizada como requisito para optar al título de especialista en Odontología Integral del Adolescente y Ortodoncia de dos de los coautores y de Odontología Integral del Niño y Ortopedia Maxilar de una de las coautoras en la Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia.

** Odontólogo, Certificado en Ortodoncia, Profesor Asociado, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: jrsm@epm.net.co.

*** Odontólogo Estudiante de Posgrado, Odontología Integral del Adolescente y Ortodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

**** Odontóloga Estudiante de Posgrado Odontología Integral del Niño y Ortopedia Maxilar, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

***** Licenciada en Ciencias Médicas y Magíster en Morfología. Magíster en Procesos Curriculares Profesora Jubilada, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

SALDARRIAGA M. JULIO ROBERTO, EDWIN ACOSTA O., DIEGO ALEJANDRO ARBELÁEZ P., ANA MARÍA BLANDÓN U., OLGA VASSEUR. Evaluación del efecto del rofecoxib en los cambios dentino-pulpares, el movimiento dental y la inhibición de la reabsorción radicular durante la aplicación de fuerzas ortodóncicas intrusivas. Rev Fac Odont Univ Ant, 2005; 17 (1): 43-57

RECIBIDO: OCTUBRE 4/2005 - ACEPTADO: NOVIEMBRE 15/2005

INTRODUCCIÓN

La reabsorción radicular externa (RRE) es una de las reacciones indeseadas de la terapia ortodóncica. Desde 1856, Bates empezó a discutir sobre la RRE, pero sólo en 1914 Ottolengui la relacionó con el tratamiento de ortodoncia.¹

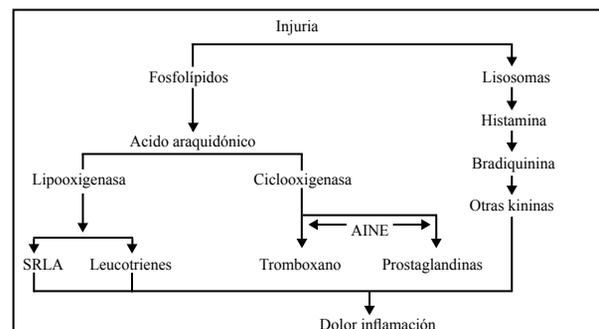
La RRE se ha definido como un proceso en el cual hay pérdida de sustancia orgánica e inorgánica del diente, derivado de una interacción entre células inflamatorias y células clásticas que alteran la anatomía radicular normal.¹ En la RRE intervienen dos procesos fundamentales: uno asociado al movimiento dental y otro al proceso inflamatorio inherente a dicho movimiento.¹ El proceso inflamatorio agudo produce en primera instancia, alteraciones vasculares en los tejidos radiculares, perirradiculares y pulpares, que son mediadas por la histamina y la bradiquinina, reconocidas como potentes vasodilatadores. Luego, aumenta el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, lo que permite la salida de líquidos y de proteínas, originando edema que se acompaña de migración de polimorfonucleares neutrófilos (PMNn), con la aparición final de macrófagos que darán origen a los osteoclastos.² El proceso final depende de las prostaglandinas, moléculas derivadas del ácido araquidónico, presentes en los fosfolípidos de la membrana celular y liberadas por estímulos inflamatorios bajo la acción de la fosfolipasa A2. Las ciclooxigenasas están en íntima relación con la membrana celular, y durante los procesos inflamatorios capturan el ácido araquidónico procedente de los lípidos de la membrana, para transformarlos en prostaglandinas entre las cuales se encuentra, la prostaglandina E2, cuya presencia en altas concentraciones se ha asociado con mayor riesgo de reabsorción radicular.²⁻³

Yamasaki en 1980⁴ y Yamamoto en 1992⁵ encontraron que las prostaglandinas, especialmente la E2, podrían aumentar la velocidad del recambio óseo en el movimiento ortodóncico al aumentar el número de osteoclastos. Estos efectos resultan totalmente contraproducentes para la salud de los tejidos radiculares y perirradiculares, ya que dichas prostaglandinas participan activamente en los pro-

cesos de reabsorción radicular y en la génesis de la enfermedad periodontal, como lo documentan Saito en 1991⁶ y Leiker en 1995.⁷

Para el control de los efectos colaterales de la terapia ortodóncica, como la reabsorción radicular externa, que se asocia al aumento de las prostaglandinas, se han utilizado diferentes medicamentos.⁸⁻⁹ En la segunda mitad de la década de los ochenta se demostró la existencia de dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), que convierten al ácido araquidónico en prostaglandina H₂, producto precursor para la síntesis de prostaglandinas tales como E, la F, tromboxano A₂, prostaciclina y otras. Más tarde se demostró que la COX-2 se activa durante los procesos inflamatorios y de dolor, por lo que se le denominó COX inducida. A partir de este hallazgo se comienza a buscar compuestos con efectos antiinflamatorios y analgésicos que actúen inhibiendo selectivamente esta isoenzima. A principios de los años noventa se dio inicio a la comercialización de medicamentos catalogados como AINE (Antiinflamatorio no esteroideo), inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Los inhibidores de la COX-2 a diferencia de los AINE convencionales, son inhibidores selectivos, no tienen el efecto inhibitorio de la COX-1 a dosis terapéuticas, lo cual deriva en menores efectos gastrolesivos demostrados, manteniendo la homeostasis, según lo establecido por Simon y Brooks.¹⁰⁻¹¹ Esta vía, la de la ciclooxigenasa 2, inhibida por AINE como el rofecoxib, es el principal fundamento de la síntesis de las prostaglandinas E2 las cuales se encuentran asociadas con la generación de RRE^{2, 3} (gráfico 1).

Gráfico 1
Mecanismo de Acción AINE



La literatura clasifica en cuatro categorías los medicamentos inhibidores COX.⁸

1. Inhibidores COX-1 específicos: como la aspirina®, la cual a dosis terapéuticas no afectan la actividad COX-2.
2. Inhibidores COX no específicos: son aquellos que inhiben COX-1 y COX-2 simultáneamente, en esta categoría se encuentran la mayoría de AINE.
3. Inhibidores COX-2 selectivos o preferenciales: son aquellos AINE que por lo general a dosis bajas inhiben la actividad COX-2, pero al incrementar las dosis interfieren con la COX-1, en mayor o menor proporción, como la nabumetona, el meloxicam y la nimesulide.
4. Inhibidores específicos COX-2: son aquellos que únicamente interfieren la actividad COX-2 y no alteran la actividad COX-1, los ejemplos más claros son el celecoxib y el rofecoxib.

El movimiento intrusivo es uno de los movimientos dentarios que más se ha asociado con el proceso de reabsorción radicular externa, por la injuria que produce sobre los tejidos perirradiculares.⁸⁻⁹ La presión de fuerzas intrusivas y de alta intensidad es la causa más asociada a reabsorción radicular externa, ya que la presión es ejercida en un área muy pequeña y menos tolerante.¹³

Autores como Villa y colaboradores en 2001,¹⁴ y Lee y colaboradores en 2004¹⁵ y Sari y colaboradores en 2004¹⁶ mostraron que inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como la Nabumetona, pueden disminuir los niveles de RRE, con mínimos efectos gastrolesivos, controlando el proceso inflamatorio en movimientos intrusivos.

Esta investigación se propuso comprobar la eficacia de un medicamento de última generación, como el rofecoxib, en el movimiento dentario y en la reducción de los niveles de RRE. Asimismo identificar si existían diferencias en los cambios dentinopulpares, en el grado de RRE y la cantidad de movimiento

dental, en pacientes medicados con rofecoxib y en pacientes bajo el efecto de un placebo, durante la aplicación de fuerzas intrusivas ortodóncicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental analítico y descriptivo, tipo ensayo clínico controlado, en el cual todos los individuos que integraron el estudio firmaron un consentimiento informado y recibieron una completa explicación de los objetivos y los procedimientos por realizar. El protocolo fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia. Al finalizar el estudio se informó a los pacientes el medicamento suministrado. La muestra total fue de 12 dientes provenientes de 6 pacientes, que asisten a la Clínica de Ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia. 8 de los dientes (4 pacientes) fueron clasificados aleatoriamente como grupo experimental (dientes con efecto del rofecoxib) y 4 dientes (2 pacientes) fueron aleatoriamente catalogados como grupo control (dientes con el efecto placebo). Se debe aclarar que se revisaron 162 pacientes que iban a empezar tratamiento ortodóncico, en la Clínica del Posgrado buscando aquellos que cumplieran los criterios de inclusión. La muestra originalmente propuesta fue de 36 dientes, provenientes de 18 sujetos, pero en octubre de 2004 el rofecoxib (VIOXX®), fue retirado del mercado por la Merck Sharp & Dohme y en consecuencia se suspendió inmediatamente la incorporación de pacientes a la muestra.*

Los pacientes fueron seleccionados con los siguientes criterios de inclusión:

- Ausencia de compromisos sistémicos.
- No haber recibido tratamiento ortodóncico.
- Maloclusión no esquelética con apiñamiento de moderado a severo o biprotusión dentoalveolar que requirieran extracción de los primeros premolares superiores para su tratamiento de ortodoncia.

* www.fda.gov.co

- Primeros premolares superiores, libres de caries y restauraciones, sin enfermedad periodontal y sin historia de traumatismo dentoalveolar.
- No haber consumido ningún tipo de AINE un mes antes del estudio.
- Que en el momento del estudio no estuvieran tomando drogas como methotrexato, warfarina o rifampicina.

El sistema biomecánico para realizar el movimiento dental intrusivo consistió en la adaptación y cementación de un aparato fijo tipo barra transpalatina soldada a una banda con tubo y un bracket (Técnica Roth 0,018" x 0,025") cementado en la cara media vestibular de los primeros bicúspides superiores (figura 1), que aseguraba la independencia de acción de cada una de las fuerzas (figura 2). En ambos lados se instaló un segmento de alambre tipo TMA 0.016" x 0,022", con dobleces intrusivos y se activó cada 6 semanas, por un período de 6 meses, para ejercer una fuerza de tipo intrusiva de 2 onzas (aproximadamente 45 g/cm²) según lo recomendado por Ricketts¹⁷ y no de tipo experimental como en otros estudios.¹⁴ La fuerza fue medida por un mismo investigador con un dinamómetro tipo DONTRIX®* de 16 onzas.

Grupos de distribución de los pacientes

Grupos	
A. Experimental: (8 dientes)	Con aplicación de fuerza intrusiva y con ingesta del rofecoxib
B. Control: (4 dientes)	Con aplicación de fuerza intrusiva, con ingesta de placebo

Administración del medicamento

En la cita de adaptación de la barra transpalatina se le explicó claramente al paciente y se le entregaron por escrito las instrucciones de administración del medicamento o del placebo. A cada paciente se le suministró una carta de control individual (anexo 1) donde se especificaba como debía realizarse la

toma del medicamento/placebo. Para los dos grupos se suministraron 4 ciclos de 4 dosis cada seis semanas así:

- 1.^a dosis de 50 mg el día antes de la cita de activación (2 tabletas de 25 mg).
- 2.^a dosis de 50 mg el día de la cita de activación (2 tabletas de 25 mg).
- 3.^a dosis de 25 mg el día después de la activación (1 tableta 25 mg).
- 4.^a dosis de 25 mg el segundo día después de la activación (1 tableta de 25 mg).

La toma del medicamento se controló telefónicamente. Se dieron instrucciones a los pacientes de forma tal que si presentaba alguna reacción adversa tras la ingesta del medicamento, éste se suspendiera inmediatamente y se diera información a los encargados de la investigación.

El protocolo de administración del medicamento y el placebo se planteó teniendo en cuenta la estabilización de la concentración tras su administración de forma regular***.

Protocolo de manejo histológico

Buscando parámetros repetibles y estandarizados, se aplicó el mismo protocolo de manejo histológico del estudio: "Cambios dentinopulpaes y reabsorción radicular durante movimientos ortodóncicos intrusivos bajo el efecto de la Nabumetona"¹⁴, con la asesoría del Instituto de Medicina Tropical. Este protocolo incluyó:

- Fijación,
- Desmineralización.
- Inclusión.
- Deshidratación.
- Aclaración o desalcoholización.
- Inclusión en bloque de parafina.

** ETM Corporation.

*** VIOXX® information product.

- Cortes con micrótopo.
- Baño de flotación.
- Secado y desparafinado.
- Coloración del tejido. Se utilizarán coloraciones de hematoxilina-eosina y tricómico de Masson.
- Montaje y finalmente la lectura de cortes.

A la muestra final de los 12 dientes se les realizaron 72 cortes histológicos. La lectura de los diferentes cortes histológicos se hizo en un microscopio de luz, donde se analizaron los tipos de coloración descritos. Dicha lectura se realizó por la misma persona, sin conocimiento alguno del grupo al cual pertenecía cada corte. Se tomaron fotografías digitales de los cortes más representativos a diferentes aumentos (5X, 10X y 40X), con una cámara digital Sony Cyber Shot DSC-S85, adaptada a un microscopio Carl Zeiss acoplado a un sistema de imagen y análisis AxioVision 3.1.

Para medir la cantidad de movimiento intrusivo se tomaron y se midieron los modelos de estudio antes y después del movimiento. En dicha medición se establecieron como puntos de referencia las cúspides vestibulares de canino, primero y segundo bicúspide y las palatinas de primero y segundo bicúspide. Para medir la cantidad de intrusión se estableció la diferencia en milímetros mediante una línea horizontal que conectaba las cúspides del canino al segundo bicúspide y se midió la diferencia en vestibular y palatino del primer bicúspide (figura 3).

Para el análisis de los resultados histológicos y del movimiento dental se realizó un análisis de asociación entre los dos grupos de estudio (medicamento y placebo) y los diferentes componentes que fueron considerados como variables cualitativas, mediante la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se analizaron los cambios dentinopulpares, el movimiento dental y la inhibición de la reabsorción radicular durante la aplicación de fuerzas clínicas intrusivas.

Cambios dentinopulpares. En 72 cortes se evaluaron los siguientes componentes histológicos:

predentina, cemento, odontoblastos, vacuolización, fibras colágenas, angiogénesis y celularidad. A cada uno de estos componentes se les realizó un análisis histológico por tercios (coronal, medio y apical), y se categorizaron de acuerdo con la magnitud del hallazgo (ausente, normal, alterada, severamente alterada).

El primero de los componentes dentinopulpares analizados fue **la predentina**. Los resultados del análisis estadístico, demostraron que en el grupo de los dientes que estaban bajo el efecto del medicamento y la fuerza intrusiva, los niveles de predentina en el tercio coronal fueron mayores, pero no se presentó diferencia estadísticamente significativa al compararlos con el grupo control. Del mismo análisis se pudo observar que los niveles en los tercios apical y medio fueron normales, considerando como normal la capa de 25 a 30 μ de espesor que bordea la porción interna de la dentina y corresponde a su matriz orgánica no mineralizada.

En la **capa odontoblástica** se observó mayor grado de alteración, siendo más notoria en el tercio coronal del grupo con rofecoxib. Estas alteraciones se expresan en cambios en la estructura y morfología de los odontoblastos. La prueba estadística fue significativa ($p = 0,018$) entre el grupo con el medicamento y el componente capa odontoblástica (tabla 1, gráfica 1), lo que indica histológica y estadísticamente, que el grupo bajo el efecto del medicamento, presenta mayor grado de alteración dado por variaciones en la estructura de empalizada de la capa odontoblástica y cambios en la tradicional forma cilíndrica de los odontoblastos del tercio coronal. Además se puede observar en algunos cortes, frentes con calcosferitas incluidas, características en el tejido dentinal de tipo reparativo.

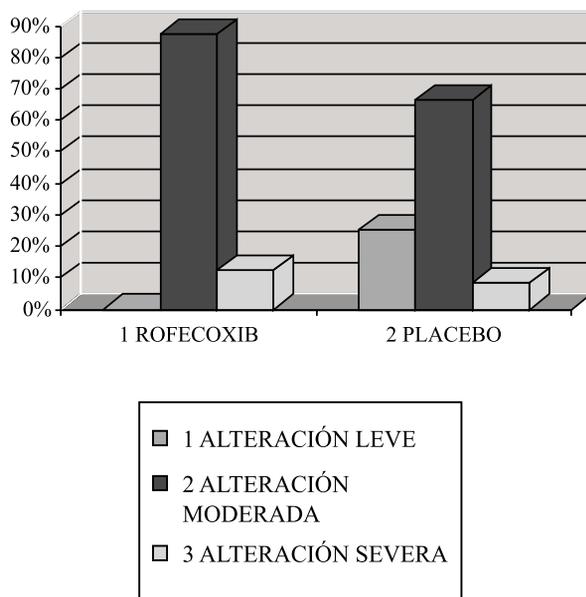
La vacuolización de la capa odontoblástica hace referencia al desorden celular de ésta. El análisis estadístico demostró que la vacuolización en los tercios coronal y medio se observó en menor grado en el grupo control (placebo) que en el grupo de estudio (medicamento), aunque esta prueba no obtuvo significancia estadística. El comportamiento de la vacuolización en el tercio apical se observó normal para ambos grupos.

Tabla 1
Relación medicamento capa odontoblástica

		MEDICAMENTO		Total
		1 ROFE- COXIB	2 PLA- CEBO	
Odontoblastos Tercio Coronal	1 Alteración Leve	Número 0	3	3
		% 0,0%	75,0%	25,0%
	2 Alteración Moderada	Número 7	1	8
		% 87,5%	25,0%	66,7%
	3 Alteración Severa	Número 1	0	1
		% 12,5%	0,0%	8,3%
Total		Número 8	4	12
		% 100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado (X^2) = 8,063, p = 0,018

Gráfico 1
Relación medicamento capa odontoblástica



Las fibras colágenas y la angiogénesis presentaron un comportamiento muy similar, encontrándose aumentadas en los tres tercios en ambos grupos y no se encontró una significancia estadística entre ellos (figuras 4 y 5).

En **la celularidad**, referida a cambios en la cantidad y presentación fenotípica de las células, se observó niveles aumentados en número y morfología de las células presentes en los tres tercios y no se presentó significancia estadística entre los grupos.

Al analizar la capa de **cemento** en los 72 cortes, se pudo observar composición histológica normal. Este se encuentra recubriendo toda la superficie radicular en su parte más externa; en la mayoría de los cortes el cemento se conserva tanto el de tipo celular como acelular y fue un hallazgo común para ambos grupos el aumento del cemento de tipo celular en el tercio apical (figura 6). No se presenta, ninguna asociación entre los grupos ni entre el grosor del cemento y el medicamento.

Al observar y analizar los cortes de **ligamento periodontal**, se encontraron hemorrágicos, posiblemente asociado a las exodoncias, con aumento de fibras colágenas, vascularización y celularidad. En las zonas de RRE se observaron capas de cementocitos bien definidas. Estos hallazgos se presentaron de forma homogénea en los dos grupos sin mostrar asociación alguna con el medicamento.

Cantidad de movimiento dentario: para analizar la cantidad de movimiento dentario se realizó una prueba de normalidad (Shapiro-Wilk) en la cual se determinó que el movimiento vestibular y el movimiento palatino tienen comportamiento normal en los dos grupos ($p > 0,05$), por tanto se realizó la prueba de diferencia de promedios de la cual se obtuvieron los siguientes resultados:

En el movimiento de la cúspide vestibular en el grupo al cual se le suministró el rofecoxib, se obtuvo un promedio de 1,72 mm con desviación estándar de 0,83 mm y mediana de 2,05 mm, donde los rangos de movimiento estuvieron entre 0,5 mm y 2,6 mm. Para el grupo experimental se presentó un promedio de movimiento de 1,0 mm con desviación estándar de 0,74 mm, mediana de 0,9 mm y rangos de movimiento entre 0,2 y 2,0 mm. Aunque se observa un mayor grado de movimiento intrusivo en la cúspide vestibular de los pacientes bajo el efecto del medicamento, la prueba estadística de diferencia de promedios no

muestra diferencias entre los valores obtenidos, por lo cual no se podría asociar el medicamento o placebo al mayor o menor grado de movimiento dentario (tabla 2, grafico 2).

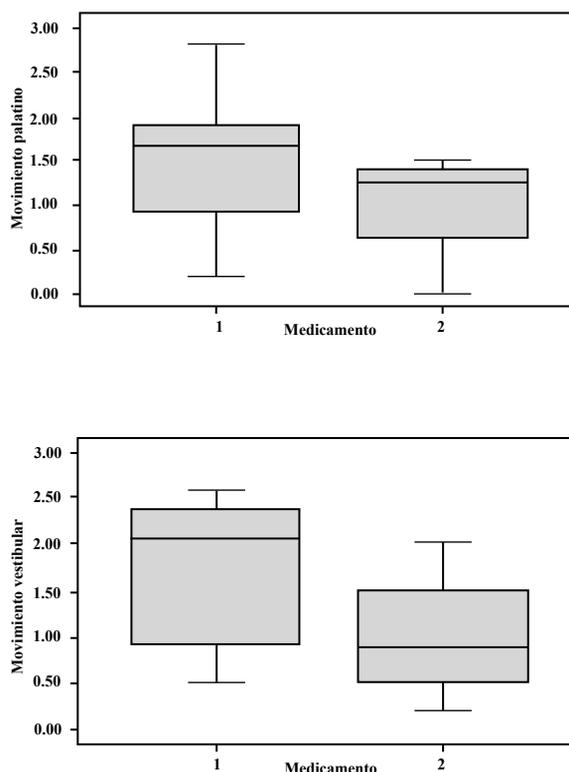
Tabla 2
Cantidad de movimiento dentario medido para ambas cúspides de los primeros bicúspides de ambos grupos

VARIABLE	MEDI-CAMENTO		VALOR ESTADÍSTICO
Movimiento Vestibular	1 Rofecoxib	Promedio	1,7250
		Mediana	2,0500
		Mínimo	0,50
		Máximo	2,60
Movimiento Palatino	2 PLACEBO	Promedio	1,0000
		Mediana	0,9000
		Mínimo	0,20
		Máximo	2,00
Movimiento Vestibular	1 Rofecoxib	Promedio	1,4875
		Mediana	1,6500
		Mínimo	0,20
		Máximo	0,280
Movimiento Palatino	2 PLACEBO	Promedio	1,0000
		Mediana	1,2500
		Mínimo	0,00
		Máximo	1,50

Para el movimiento de la cúspide palatina de los dientes analizados se observó en el grupo con medicamento un promedio de movimiento intrusivo de 1,48 mm, una desviación estándar de 0,86 mm y mediana de 1.65mm con rangos de 0,2 mm el mínimo y el máximo de 2,8 mm. El movimiento palatino en el grupo control mostró un promedio de 1,0 mm, desviación estándar de 0,67 mm con mediana de 1.25mm y rangos de movimiento que oscilaban entre 0,0 y 1,5 mm. Como se puede observar en esta variable, el grupo con el medicamento presenta mayor movimiento que el grupo al cual se le suministro el placebo. La diferencia de promedios no mostró significancia estadística entre el grado de movimiento intrusivo y la administración del placebo o medicamento (tabla 2, grafico 2).

Reabsorción radicular. Se observaron histológicamente los niveles de reabsorción radicular interna y externa. Se analizaron variables individuales en los

Gráfico 2
Relación medicamento movimiento dentario



tres tercios: calidad, referido a si estaba activa o se observaba reparación (figura 7), tamaño y cantidad de la reabsorción. De los doce dientes analizados y del total de 72 cortes histológicos realizados sólo se hallaron tres cortes, del grupo con el rofecoxib, con **reabsorción radicular interna** en el tercio apical de tamaños mediano y pequeño. En uno de los cortes se observa la reabsorción reparada y en los otros dos no se observa reparación. A pesar de lo encontrado, el análisis no arrojó resultados que indiquen asociación estadística entre el medicamento y la reabsorción radicular interna para esta muestra.

En cuanto a la **calidad** de la **reabsorción radicular externa** se encontró que en los tres tercios se observan lesiones establecidas algunas con reparación y otras no. Este hallazgo es homogéneo para ambos grupos, corroborado por el análisis estadístico, que no arrojó ningún tipo de asociación para esta muestra.

Al observar el **tamaño** de las lesiones en el tercio coronal, predominan las lesiones de tamaño mediano, para ambos grupos (figura 8). Para los otros dos tercios se observan lesiones desde pequeñas hasta grandes en ambos grupos sin una significancia estadística para esta muestra.

De acuerdo con la **cantidad** de lesiones, se pudo establecer que se presentaron más reabsorciones externas en el grupo control que en el grupo experimental. Este hallazgo fue más notorio en el tercio coronal. Esta revelación histológica es corroborada con la prueba estadística de asociación entre la variable cantidad de reabsorción radicular externa y medicamento, con un valor de $p = 0,041$ para esta muestra (tabla 3, gráfico 3).

Finalmente, ningún paciente reportó molestia alguna con la ingesta del medicamento y del placebo.

Gráfico 3
Relación medicamento-cantidad de RRE

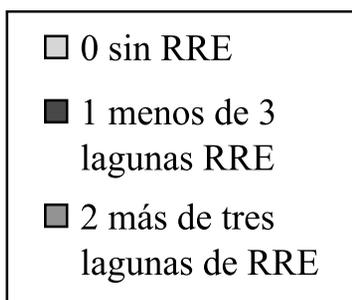
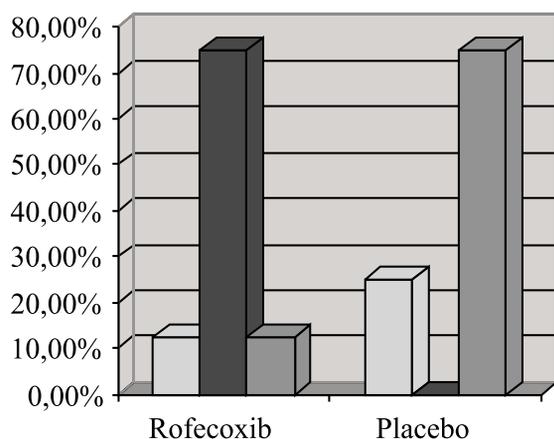


Tabla 3
Relación medicamento-cantidad de RRE

		MEDICAMENTO		Total
		1 ROFECOXIB	2 PLACEBO	
Rre tercio coronal	0	Número 1	1	2
		% 12,5%	25,0%	16,7%
	1	Número 6	0	6
		% 75,0%	0,0%	50,0%
	2	Número 1	3	4
		% 12,5%	75,0%	33,3%
Total		Número 8	4	12
		% 100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado (X^2) = 6.375, $p = 0,041$

DISCUSIÓN

Se ha establecido que el movimiento intrusivo probablemente sea el que más deterioro causa en la superficie radicular,¹⁸ ya que éste desencadena una serie de reacciones inflamatorias que derivan en daños estructurales en la raíz. Autores como McFadden y colaboradores en 1989,¹⁹ asociaron el movimiento clínico intrusivo (fuerzas ligeras de 25-50 g) con acortamiento y reabsorción radicular, hallazgo que fue corroborado en este estudio. La reabsorción radicular externa puede ocurrir luego de que los niveles óptimos de fuerza aplicada (20-26 g) comiencen a generar isquemia periodontal¹⁹. Diferentes estudios reportan que a mayores niveles de fuerza, mayor será el grado de reabsorción.²⁰⁻²¹ Para realizar el movimiento intrusivo en esta investigación se determinaron niveles clínicos de fuerza de 2 onzas en los dos grupos de estudio y en ambos grupos fue común el hallazgo de reabsorción radicular externa (RRE). Después de la aplicación de la fuerza comienzan a aparecer lagunas de reabsorción entre los días 10 al 35, las cuales aún no alcanzan a ser detectadas con radiografías.²²⁻²³ Después del día 35 comienzan a observarse zonas consolidadas de reparación que llenan las lagunas con tejido cementoide.⁹⁻¹⁸ Esta investigación se realizó en un lapso de 6 meses y en el análisis histológico se detectaron procesos activos de re-

absorción en el 70% de los cortes analizados, los cuales muestran lagunas de lesiones activas y otras en procesos reparativos, coincidiendo con los hallazgos del tiempo de establecimiento y comienzo de reparación que se reportan en la literatura.

Desde 1970 se reporta en la literatura que la ingesta de AINE puede disminuir la reabsorción ósea y radicular.^{9, 24, 25} El 20 de mayo de 1999, la FDA**** aprueba la comercialización y consumo del rofecoxib, inhibidor selectivo y específico de la COX-2, sin efectos sobre la COX-1, para el control de la inflamación y el dolor, con mínimos efectos gastrointestinales.²⁶⁻²⁷⁻²⁸ Hasta la fecha no se habían realizado estudios que mostraran la influencia de un inhibidor de la COX-2, en el control de los cambios deletéreos que se pudieran presentar con el movimiento ortodóncico intrusivo. Sari y colaboradores¹⁶ en 2004, compararon el ácido acetilsalicílico (inhibidor específico de la COX-1) con el rofecoxib (inhibidor específico de la COX-2), midiendo la cantidad de PGE2 en el fluido crevicular de premolares luego del movimiento ortodóncico, mostrando inhibición de las PGE2 por ambos medicamentos con mayor efectividad de la aspirina y recomendaron realizar estudios que verificaran y corroboraran el efecto que pudiera tener el rofecoxib en el movimiento dental.

Otros autores como Villa y colaboradores en 2005,¹⁴ demostraron que inhibidores preferenciales COX-2 como la nabumetona, pueden disminuir los efectos colaterales del movimiento dental como la reabsorción radicular y los cambios deletéreos que se dan en el complejo dentinopulpar bajo una fuerza experimental, sin afectar el movimiento dental. En este estudio, al evaluar el efecto del rofecoxib como medicamento inhibidor específico de la COX-2, bajo fuerzas de tipo clínico, se pudo establecer que éste fue efectivo para el control de la reabsorción radicular, no afectó la cantidad de movimiento dental, pero presentó poca efectividad en el control de los cambios deletéreos del complejo dentinopulpar. Se podría inferir comparando

estos reportes, que los inhibidores preferenciales de la COX-2 pueden presentar mejores resultados terapéuticos en el control de los cambios dentino-pulpare durante el movimiento ortodóncico, que los inhibidores específicos de la COX-1 y COX-2. Además estos medicamentos no presentan restricciones de consumo.

En marzo de 2004, bajo el suministro del rofecoxib se inició el movimiento intrusivo de los 12 dientes que finalmente integraron la muestra de esta investigación. Dicho movimiento finalizó seis meses después como estaba planteado. El 30 de septiembre de 2004 la FDA***** (U.S. Food and Drug Administration) reporta que la Merck Sharp & Dohme decidió retirar voluntariamente el VIOXX® del mercado, argumentando un “incremento de riesgo cardiovascular en pacientes que toman el medicamento crónicamente” aclarando que los riesgos de eventos cardiovasculares aumentan después de 18 meses de uso continuo del medicamento. Aunque el retiro del medicamento fue voluntario, la FDA prohibió desde esta fecha, su venta y comercialización en Estados Unidos. En Colombia el Invima, según la Resolución N.º 2004019022 de 8 de octubre de 2004, establece la suspensión preventiva de la fabricación, importación, comercialización y consumo de los productos con principio activo rofecoxib.

Por estas mismas fechas se iba a iniciar el movimiento intrusivo de 16 premolares que completarían la muestra de este estudio, pero por el retiro del medicamento del mercado se decidió suspender la muestra complementaria. Por esta razón el tamaño muestral, quedó finalmente limitado a 12 premolares.

Los **cambios histológicos** analizados en este estudio, luego de la terapia ortodóncica de intrusión, se circunscriben a variaciones en las células y en la morfología de los tejidos pulpare, dentinales, el cemento y el ligamento periodontal. Bajo estadios de normalidad en el complejo dentinopulpar la **pre-**

**** www.fda.gov.co

***** www.fda.gov.co

dentina suele encontrarse bien delimitada entre los odontoblastos y la dentina. Esta capa corresponde a la matriz orgánica no mineralizada de la dentina con un espesor aproximado de 30 micras y su presencia se relaciona con integridad en el tejido dentinal.²⁹ Reitan ha documentado que la presencia de tejidos mineralizados sin calcificar (osteoide, precemento y predentina) se asocian a resistencia y prevención de la reabsorción.³⁰ Sin embargo la presión continua puede conducir a la reabsorción de estas áreas.³⁰ Con coloraciones como hematoxilina y eosina y el tricrómico de Masson, utilizados en este estudio se logra visualizar de manera óptima el área de la predentina. Al analizar los cortes se observa la predentina con frentes de calcificación alterados, algunos con calcosferitas y con grosor variable, aunque en la gran mayoría de los cortes observados la predentina se encontraba con un espesor compatible con niveles de normalidad.

En un diente sano los odontoblastos suelen presentar forma cilíndrica integrando una capa bien definida adyacente a la dentina en forma de empalizada. Cuando se presentan estímulos externos, como la ortodoncia, este aspecto puede variar y alterar la odontogénesis por el establecimiento de un edema pulpar que puede alterar esta línea celular.³¹ Estudios histológicos realizados luego del movimiento intrusivo demuestran formación de dentina secundaria, disrupción de la **capa odontoblástica** y alteraciones en la circulación pulpar.⁴ En esta investigación se pudo encontrar mayores alteraciones en la capa odontoblástica en el tercio coronal del grupo al cual se suministró el rofecoxib ($p = 0,018$), hallazgo que también se reporta en la literatura como consecuencia del movimiento ortodóncico intrusivo.^{4, 14, 31} Cabría resaltar la poca o nula injerencia que presenta el medicamento sobre este linaje celular.

La **vacuolización** de la capa odontoblástica se puede presentar luego de realizar el movimiento ortodóncico de intrusión de premolares según lo determinó Stenvik y Mjor en 1970,⁴ mostrando una relación directamente proporcional entre el grado de vacuolización y la magnitud de la fuerza. Luego de realizar la intrusión de los 12 premolares que

componían esta investigación, se observó en los tercios coronal y medio de los dientes, mayores grados de vacuolización, hallazgo ligeramente aumentado en los 8 dientes del grupo experimental. Estos resultados sustentan que la alteración en la capa odontoblástica tanto estructural como morfológica, fue mayor en el grupo de premolares bajo el efecto del rofecoxib, lo cual corroboraría la ineficacia del rofecoxib en la resolución del edema que deriva en la aceleración de la calcificación intrapulpar.

Además de los cambios histológicos en la capa odontoblástica, se encontraron en los dos grupos de estudio alteraciones en la **celularidad**, la cual fue determinada por los cambios en el número y la estructura de las células pulpares. Estas alteraciones también se dieron en los niveles de **angiogénesis** y neoformación vascular y en la cantidad de fibras colágenas en el tejido pulpar. Derringer y colaboradores³¹ en 1996, mostraron que puede existir aumento en los factores de crecimiento angiogénicos en dientes a los cuales se les realizó movimiento ortodóncico. Villa y colaboradores¹⁴ reportaron menores niveles de angiogénesis y edema pulpar, luego de realizar movimiento intrusivo de premolares superiores durante 2 meses, bajo la ingesta de nabumetona (AINE inhibidor del COX2) como mediador de los efectos del movimiento intrusivo. Al ser el rofecoxib un inhibidor específico del COX2, se esperaría que los cambios histológicos y dentinopulpares fueran menores a los hallados en el grupo control, ya que su acción antiinflamatoria podría reducir los efectos deletéreos sobre estos tejidos. Pero luego del análisis de las diferentes variables utilizadas para determinar los cambios histológicos, se puede extrapolar, al menos para esta muestra, que el medicamento, a más largo plazo, no es eficaz para inhibir los cambios deletéreos que se producen en la pulpa luego del movimiento intrusivo.

Se ha determinado que los antiinflamatorios no esteroideos como el rofecoxib pueden inhibir la acción de las prostaglandinas que actúan en la vía de las cicloxigenasas, fundamentalmente la COX 2, las cuales se encuentran activas en procesos pato-

lógicos e inflamatorios. Esta enzima no solo media en los procesos inflamatorios³² también incrementa la permeabilidad y dilatación vascular e induce a procesos reabsortivos por activación de células clásticas.³³ Autores como Yamasaki⁴ en 1982 y Lee³⁴ en 1990 sugieren, que la administración local y sistémica de prostaglandinas como la PGE2 es eficaz para aumentar la proporción del **movimiento dental** y del remodelado óseo. Estas sugerencias sustentarían la teoría que al inhibir la actividad de la enzima COX-2, se esperarían menores rangos de movimiento dental por inhibición del proceso inflamatorio y del linaje celular clástico³⁵. En este estudio dicha teoría queda en duda, ya que los rangos de movimiento bajo el efecto del rofecoxib (vestibular = 1,72 mm palatino = 1,48 mm) fueron mayores que bajo el efecto del medicamento placebo (vestibular = 1,48 mm, palatino = 1,0 mm), aunque no se pudo establecer una relación específica de la cantidad de movimiento dental y el medicamento, por el reducido número de dientes comparados.

Las fuerzas intrusivas ligeras, como las utilizadas en este estudio, han demostrado ser efectivas para producir intrusión de premolares.^{4, 21} Se reporta que bajo estas fuerzas, se generan presiones en el ligamento que posteriormente derivan en lesiones estructurales del cemento. Harry y Simas en 1982,¹⁸ encontraron la pérdida de longitud radicular bajo niveles continuos de fuerza intrusiva de 50 g, la cual se establecía a partir de la quinta semana. En búsqueda de obtener mínimos efectos deletéreos en los tejidos pulpares y perirradiculares, esta investigación formuló la propuesta de realizar movimientos intrusivos con menores niveles de fuerza, bajo el efecto de un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la enzima ciclooxigenasa 2 como el rofecoxib y compararlo con los mismos parámetros de movimiento dental bajo el efecto de un medicamento placebo. Los resultados obtenidos muestran que puede existir mayor probabilidad estadística de que se produzcan más cantidad de lesiones de RRE cuando no se suministra el medicamento ($p = 0,041$) y aunque no se pudo demostrar mediante pruebas de asociación específica, por el corto tamaño muestral, también se puede obser-

var la tendencia en el grupo control a presentar lesiones de mayor tamaño, con menores procesos de reparación.

En los cortes realizados a los premolares de ambos grupos luego del movimiento intrusivo, se puede observar que del 70% de las muestras con reabsorción, el 40% de las lesiones corresponden a zonas de reabsorción radicular de superficie, con procesos de reparación y consolidación establecidos, pero se observa que el 30% restante son lesiones radiculares donde no se presenta tal reparación, las cuales podrían catalogarse como áreas de reabsorción radicular externa de tipo inflamatorio. Estos hallazgos son similares a los registrados por autores como Brezniak 1993¹ y Rygh 1977,²³ quienes reportan zonas de reabsorción activa y zonas de reparación luego del movimiento dental.

Comparado con el hueso alveolar, el **cemento** es más resistente a la reabsorción luego del movimiento dental. El cemento y el ligamento periodontal, se encuentran directamente implicados en el proceso de formación y consolidación de la reabsorción radicular externa. Se ha reportado que estos tejidos, presentan alta capacidad protectora y reparativa luego de injurias sobre la superficie radicular.³⁶ Los cementoblastos, los fibroblastos, los osteoblastos, las células endoteliales y perivasculares, son consideradas como regeneradoras de la superficie de la raíz. La reabsorción radicular que se produce luego del tratamiento ortodóncico se considera como reabsorción de superficie y dependiendo del estímulo la lesión puede trascender a una reabsorción de tipo inflamatorio.³⁶ La activación de la reabsorción puede darse como respuesta a un estímulo químico (síntesis de prostaglandina E, incremento del AMPc) proveniente de las células del ligamento.¹ Este proceso es regulado por hormonas (paratiroidea y calcitonina), neurotransmisores (sustancia P, péptidos intestinales vasoactivos y genes relacionados con péptidos de calcitonina) y citoquinas o monoquinas (IL 1, IL 2, FNT, interferón gamma). Además se sugiere que los osteoclastos y los osteoblastos presentan control recíproco.¹

Al realizar el análisis histológico de los 12 dientes se pudo observar que el cemento presenta dimen-

siones variables, con grosor ligeramente mayor en el tercio apical, con predominio de cemento de tipo celular en esta zona, en donde se pueden apreciar la zona granular de Tomes, células multinucleadas y cementocitos. Los cementocitos, se encuentran relacionados con las zonas de reabsorción y especialmente con las lesiones consolidadas donde se observa reparación con tejido cementoide y fibras colágenas provenientes del ligamento periodontal. De la totalidad de los cortes, 75% de ellos muestran una capa de cemento dentro de un espesor compatible con normalidad, el 16% de los cortes muestra un cemento de mayor grosor y el 11% presenta el cemento con grosor disminuido. Estos resultados presentan distribución homogénea en ambos grupos, sin mostrar resultados de asociación con el medicamento.

En los cortes donde se aprecia el **ligamento periodontal** (el 85% de los cortes) se percibe que éste, se encuentra alterado en su estructura y morfología, ya que el ligamento se observa hemorrágico, con un notorio aumento de la vascularización y la celularidad, al igual que en la cantidad de fibras colágenas. Estos hallazgos son netamente descriptivos, ya que no se presentan niveles de correlación entre los grupos de estudio, ni entre los grupos con los medicamentos.

En esta investigación se pudo corroborar la capacidad reparativa del cemento y del ligamento periodontal,¹ ya que luego de 180 días de someter estos tejidos a presión y tensión continua, más de la mitad de las lesiones radiculares observadas en ambos grupos muestran reparaciones en la superficie de los cráteres radiculares.

CONCLUSIONES

Las conclusiones enseguida presentadas sólo son aplicables a este estudio y no pueden ser extrapoladas debido a la limitación de la muestra. Sin embargo, la duración y características del estudio pueden inferir variaciones importantes al compararlas con estudios similares pero de menor duración.

- Tanto el grupo medicado con el rofecoxib como con el placebo presentaron variaciones en la morfología radicular y dentinopulpar pero el gru-

po control presentó mayor cantidad de lesiones radiculares.

- A pesar de estar bajo el efecto de un AINE, el grupo con rofecoxib tuvo mayor rango de movimiento intrusivo, sin ser estadísticamente significativo.
- El rofecoxib mostró ser eficaz en la inhibición de la RRE, comparado con un medicamento placebo en esta muestra.
- Dadas las actuales restricciones en la utilización del rofecoxib, se podría decir que los inhibidores preferenciales de la COX-2, serían la alternativa para el control de los cambios dentinopulpares deletéreos que se presentan durante el movimiento intrusivo.

CORRESPONDENCIA

Julio Roberto Saldarriaga M.
Facultad de Oontología
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia.
Dirección electrónica: jrsmr@epm.net.co

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brezniak N, Wassertein A. Root resorption after orthodontic treatment. Part I Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1993; 103: 62-66.
2. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Ortho*, 1984; 6: 175-182.
3. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res*, 1982; 61: 1444- 46.
4. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Rest*, 1980; 59: 1635- 42.
5. Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi et al. The effect of local application of 1.25 dihidroxicalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *J Dent Res*, 1992; 71: 53-59.
6. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interleukin 1 beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical

- stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1991; 99: 226-240.
7. Leiker B, Nanda R, Currier G, Howes R, Sinha P. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1995; 108: 4380-388.
 8. Stevik A, Mjör IA. Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1994; 16: 1-9.
 9. Dionne R, Gordon S. Antiinflamatorios no esteroides para alivio del dolor agudo. *Clinicas Odontológicas de Norteamérica*, 1994. Vol. 4; 627-648.
 10. Simon LS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and their effects: The importance of Cox "Selectivity". *J Clin Rheumatol*, 1996; 2: 135-140.
 11. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C. Interpreting de clinical significance of the differential inhibition of ciclooxigenase-1 and ciclooxigenase-2. *Reumatology*, 1999; 38: 779-788.
 12. Lipsky P, Abramson S, Crofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J. Rheumatol*, 1998, 25: 2298-2303.
 13. Beck B, Harris E. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: Analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1994; 105: 305-358.
 14. Villa PA, Oberti G, Moncada CA, Vasseur O, Jaramillo A, Tobón D, Agudelo JA. Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *J Endod*, 2005 Jan;31: 61-66.
 15. Lee, KJ, Park, Y, Yu, H, Choi, S, Yoo, Y. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 and prostaglandin E₂ production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dntofacial Orthop*, 2004; 125: 168-177.
 16. Sari E, Olmez H, Gurton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2004; 125: 310-315.
 17. Ricketts, R M. Fuerzas empleadas en el tratamiento bioprogresivo. Técnica bioprogresiva de Ricketts. 7.^a ed. Editorial Médica Panamericana, 1996: 95-109.
 18. Harry MR, Sims MR. Root resorption in bicuspid intrusion. A scanning electron microscope study. *Angle Orthod*, 1982; 52: 235-258.
 19. McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1989; 96: 390-396.
 20. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. The effects of a four-fold increased orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An intra-individual study in adolescents *Eur J Orthod*, 1996; 18: 287-294.
 21. Chan E, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 5. Volumetric analysis of root resorption craters after application of light and heavy orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2005; 127: 186-195.
 22. Reitan K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod*, 1974; 44: 68-82.
 23. Rygh P. Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod*, 1977; 47: 1-16.
 24. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1992; 102: 360-365
 25. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E₂ synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 1996; 66: 339-349.
 26. Pemberton M. Rofecoxib and dental prescribing. *Br Dent J*, 2004; 13. 197: 520.
 27. Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D. The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc*, 2000; 131: 1729-1737.
 28. May N, Epstein J. Selective COX-2 inhibitors: A review of their therapeutic potential and safety in dentistry. *Oral surg Oral med Oral pathol*, 2001; 92: 399-405.
 29. Ten Cate AR. In: *Oral histology, development, structure and function*. St. Louis: CV Mosby, 1989: 111-2, 259-283.
 30. Reitan K. Biomechanical principles and reactions. In: Graber TM, Swain BF. *Orthodontics current principles and techniques*. St. Louis: CV Mosby, 1985: 101-192.
 31. Derringer KA, Linden RW. Angiogenic growth factors released in human dental pulp following orthodontic force. *Arch Oral Biol*, 2003 Apr; 48: 285-291.
 32. Smith TJ. Cyclooxygenases as the principal targets for the action of NSAIDs. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998; 24: 501-523.
 33. Goodson JM, McClatchy K, Revel C. Prostaglandin-induced resorption of the adult rat calvaria. *J Dent Res*, 1974; 53: 670-677.

34. Lee, W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement -with particular emphasis on the relationship to that method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1990; 98: 231-241.
35. Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic

tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1986; 89: 312-314.

36. Andreasen JO. Review of root resorption systems and models. Etiology of root resorption and the homeostatic mechanisms of the periodontal ligament. In: Davidovitch Z, ed. *Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*, 1988: 9-22.

Figura 1

Aparato de intrusión. A: barra transpalatina. B: aditamento de intrusión

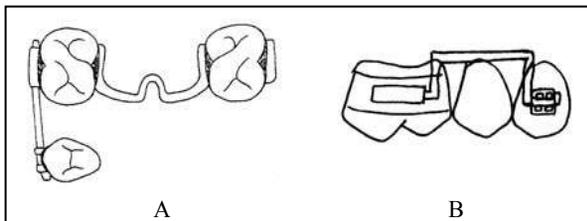


Figura 2

Fotografías clínicas mostrando la barra transpalatina y el aditamento de intrusión instalados en cada uno de los pacientes de ambos grupos. A: aditamento de intrusión. B: barra transpalatina

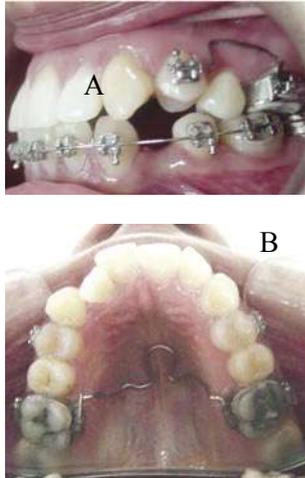


Figura 3

Medición de la intrusión en modelos. I: intrusión en milímetros

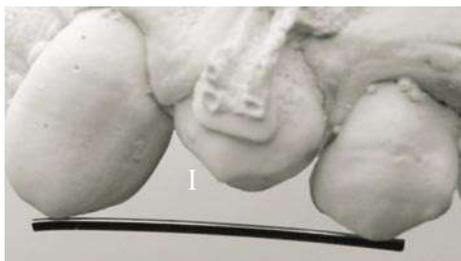


Figura 4

Angiogénesis demostrada en el tercio coronal en tinción de tricrómico de Masson (T. M.). 5X. A: angiogénesis en tercio coronal pulpar. B: dentina con tinción de T. M.



Figura 5

Angiogénesis demostrada en el tercio coronal. T. M. 10X. A: angiogénesis en tercio coronal pulpar

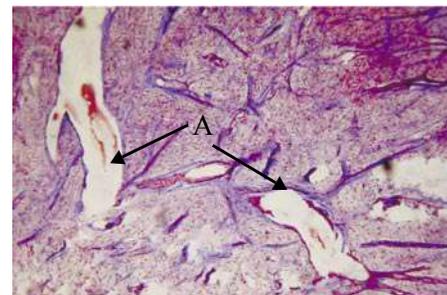


Figura 6

Cemento celular y acelular con engrosamiento en tercio apical con tinción de hematoxilina-eosina. H. E. 10X. CRTM: cemento radicular tercio medio. CRTA: cemento radicular tercio apical, engrosado

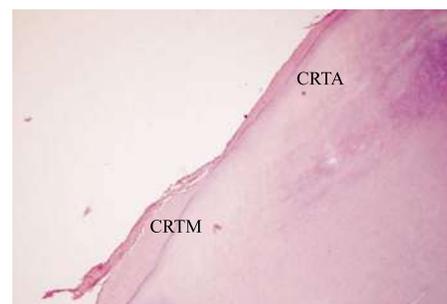


Figura 7

Calidad de la reabsorción radicular externa en 10X. H. E. RREC: reabsorción radicular externa consolidada. RREA: reabsorción radicular externa activa. LP: Ligamento periodontal. D: dentina

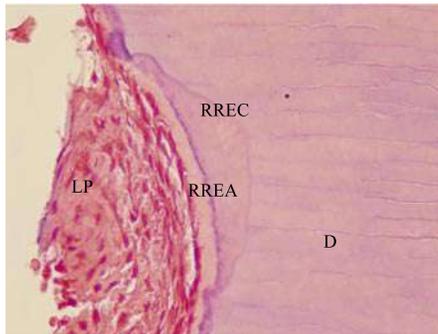
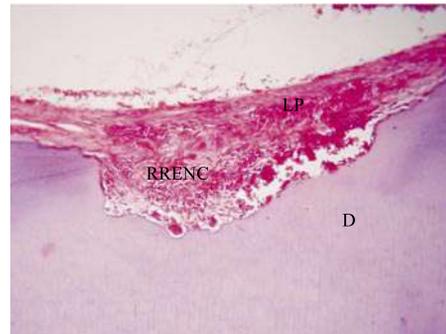


Figura 8

Reabsorción radicular externa de tamaño grande en 10X. H. E. D: dentina. RRENC: reabsorción radicular externa no consolidada LP: ligamento periodontal



ANEXO 1

Instrucciones para la toma del medicamento

Se le está entregando un cuadro organizador de pastillas y se le darán instrucciones para, comenzar la primera toma 24 horas antes de la primera cita y continuar con las dosis del medicamento a la misma hora los tres días siguientes. En total usted deberá haber tomado durante estos tres días 4 pastillas del medicamento suministrado.

Por ejemplo: si su primera cita es el día miércoles a las 10 de la mañana, usted debe comenzar a tomar el medicamento el día martes a las 8 a.m. y seguir con las siguientes dosis los días miércoles, jueves y viernes a las 8 a.m..

Si presenta algún problema de aceptación del medicamento debe notificarlo al siguiente teléfono: _____.

Por favor marque con una equis "X" cada vez que toma el medicamento.

Citas	Día antes de revisión	Día de la revisión	1 día después de la revisión	2 días después de la revisión
Primera cita	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>
Segunda cita	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>
Tercera cita	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	2 pastillas de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>	1 pastilla de 25 mg Fecha: <input type="text"/>