

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

APLICACIÓN DE FIBRINA RICA EN PLAQUETAS EN LA MOVILIDAD DENTAL ORTODÓNTICA POST EXODONCIA EN CONEJOS

Eduardo Acosta ¹, Luis Andrade¹, Oswaldo Mejías ², Marxlening Contreras ³ y Silvia Guidotti ⁴

1 Odontólogo General, egresado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo (UC), Venezuela.

2 Odontólogo General, Master en Ortodoncia, instructor en Ortopedia y Ortodoncia en la Universidad José Antonio Páez, práctica privada en San Diego. Edo Carabobo

3 Odontólogo General, Magíster en Biología Oral, Especialista en Docencia para la Educación Superior. Profesor de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de UC.

4 Médico Veterinario Jefe de Bioterio, Facultad de Ciencias de la Salud. Profesor de Bioética, Maestría de Biología Oral de Odontología.

Autor de contacto: Eduardo Acosta: Correo electrónico: agonistaadrenergico@hotmail.es

Recibido: 07-11-2015. Aceptado: 23-02-2016

RESUMEN

En el Movimiento Dental Ortodóntico (MDO), ocurre una remodelación del hueso alveolar como medio para desplazar las unidades dentales hacia sus posiciones más idóneas y así, conseguir estabilidad y armonía oclusal. La Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) es un biomaterial autólogo de curación que pertenece a una nueva generación de concentrados plaquetarios, las cuales tienen una función en el proceso de remodelado óseo, fenómeno que ocurre en el MDO al liberar factores modulares. Por lo que, al combinar ambas terapéuticas se podría lograr una nueva alternativa para acelerar el MDO y generar así, nueva información en su uso para el manejo y enriquecimiento de la comunidad científica. La actual investigación tuvo como objetivo evaluar el comportamiento en la aplicación de la FRP sobre el MDO post exodoncia en conejos. Para lograr tal efecto, la población estuvo constituida por 2 conejos de estudio donde se procedió a extraer una unidad dentaria en ambos conejos realizando posterior a ello, una toma de muestra sanguínea intracardiaca en uno de los conejos, para obtener por medio de la centrifuga el biomaterial e inmediatamente aplicarlo a uno de ellos en el interior del alveolo postexodoncia, seguidamente en ambos se colocó la aparatología ortodontica, obteniendo como resultados las medidas respectivas, donde el conejo con aplicación de FRP obtuvo un recorrido dental de 5 mm, mientras que, el conejo sin aplicación de dicho material obtuvo un recorrido de 2mm. Las conclusiones evidenciaron un comportamiento positivo de aceleración en el MDO con la aplicación de FRP.

Palabras Clave: Movimiento dental ortodóntico, Fibrina rica en plaquetas, Remodelación del hueso alveolar.

APPLICATION OF PLATELET-RICH FIBRIN FOR THE ORTHODONTIC DENTAL POST-EXTRACTION MOBILITY IN RABBITS POST

ABSTRACT

In Dental Orthodontic Movement (MDO) alveolar bone remodeling occurs as a means to displace dental units towards their most suitable positions and thus to reach occlusal stability and harmony. Platelet-rich Fibrin (PRF) is an autologous healing biomaterial belonging to a new generation of platelet concentrates, which have a role in the process of bone remodeling, a phenomenon that occurs in the MDO by releasing modular factors. So, when combined, both treatment could achieve a new alternative to accelerate the MDO and hence to generate new information regarding its use for management and enrichment of the scientific community. The present research aimed to evaluate tissue behavior in the application of PRF on the post extraction MDO in rabbits. Population consisted of 2 rabbits for study to which a tooth was extracted to later take one intracardiac blood sampling from one of the rabbits to obtain biomaterial through centrifugal and immediately applied to one of them inside the alveolus post extraction; then, the orthodontic appliance was placed for both animals. As results the respective measures were obtained to notice that the rabbit under use of PRF showed a tooth movement of 5mm, whereas the non-treatment rabbit showed a 2mm distance. The findings showed positive performance acceleration in the MDO with the application of PRF.

MeSH: Orthodontic tooth movement. Platelet-rich fibrin, alveolar bone remodeling.

INTRODUCCIÓN

Históricamente el movimiento dental ortodóncico (MDO), se ha descrito como un fenómeno biológico que involucra reabsorción y formación ósea⁽¹⁾. En la ortodoncia se utiliza la remodelación del hueso alveolar como medio para trasladar o desplazar las unidades dentales hacia sus posiciones más idóneas y por ende conseguir estabilidad y armonía oclusal. Esta remodelación se lleva a cabo, mediante procesos anabólicos y catabólicos que son capaces de cambiar la forma y el tamaño de los huesos ante

cargas fisiológicas, funcionales o incluso mecánicas⁽²⁾.

De igual manera, cuando se aplica una fuerza ortodóncica, se origina en el sitio en cuestión, un lado de presión el cual permite la resorción ósea y un lado de tensión donde se apone hueso. El proceso de resorción de hueso es generado especialmente por células que promueven la resorción como son los osteoclastos, cuya actividad se caracteriza por cambios en los biomarcadores de los tejidos de soporte dentario de los receptores activadores de factores nucleares durante el movimiento dentario^(1,2,3).

Sobre las bases de las ideas expuestas, en ortodoncia existen con frecuencia mal oclusiones que requieren la indicación de exodoncias por motivos ortodónticos. Los problemas radican que en estos pacientes se ha observado que posterior a la exodoncia se da un deterioro del tejido óseo alveolar, en aproximadamente un 40% a 60%, en altura como en el espesor y esta característica podría comprometer seriamente el MDO, a través del sitio post exodoncia o enlentecerlo. Al observarse una disminución en la anchura del reborde alveolar residual, el movimiento se dificulta y lo que ocurre es que el ortodontista aplica mayor cantidad de fuerza mecánica para mover la unidad dental en cuestión, lo cual traería como resultado problemas tales como: sitios de necrosis o hialinización del ligamento periodontal, pérdida del hueso marginal, dehiscencias, fenestraciones y resorciones radiculares por la fuerza excesiva tratando de conseguir un MDO rápido ⁽²⁾.

Por otro lado, la fibrina rica en plaquetas (FRP) es un biomaterial de cicatrización autólogo perteneciente a una segunda generación de concentrados plaquetarios, obtenido por medio de una técnica de centrifugado de la misma sangre del paciente previo al tratamiento médico u odontológico a realizar, se diferencia de la técnica del plasma rico en plaquetas en que no requiere ni anticoagulante ni trombina de bovino ni ningún otro agente gelificante, obteniendo una cantidad de plaquetas importantes en la reparación ósea ⁽⁴⁾.

En efecto, el uso de biomateriales autólogos como la FRP favorecen los procesos de cicatrización y regeneración, en la necesidad del uso de regeneración ósea guiada (ROG), ya que tiene un papel importante en la neoformación ósea, bien sea con membranas únicamente o en combinación con materiales aloplásticos, materiales aloplásticos solos o injertos autógenos sin membranas ⁽⁵⁾.

Más recientemente la ortodoncia osteogénica acelerada periodontalmente, se ha introducido como una combinación de ideas junto con terapia periodontal de aumento de hueso alveolar, permitiendo una decorticación alveolar selectiva en las áreas de movimiento deseado ⁽¹⁾.

En aquellos casos donde las condiciones del caso lo hagan necesario, los aumentos alveolares con injertos de tipo autólogo o halogénico, pueden ser enriquecidos con preparados plaquetarios con protocolos como el de Choukroun de la FRP, para permitir mejores condiciones de regeneración y protección ósea ⁽¹⁾.

Es por ello que el objetivo del presente estudio es evaluar el comportamiento de la aplicación de la FRP sobre el movimiento dental ortodóntico en conejos.

Si bien es cierto, a menudo en la consulta ortodóntica se presentan pacientes que tienen la necesidad de disminuir el tiempo del tratamiento ortodóntico, pero no todos los casos permiten satisfacer esa necesidad; un ejemplo son

aquellos pacientes cuya indicación de exodoncia que se basa en facilitar los movimientos del cierre de espacios. Según Marcipar⁽⁶⁾, Cuando se necesita un mayor distalamiento de los caninos, por retrusión de todo el sector anterior o por solución de un apiñamiento, se elegirá extraer los primeros premolares. Si por el contrario, predomina la mesialización del molar a los movimientos del sector anterior, se habrá por optar por la extracción de los segundos premolares⁽⁶⁾.

Partiendo del supuesto anterior, acelerar un tratamiento de Ortodoncia permite disminuir los riesgos naturales de desmineralización del esmalte, compromiso periodontal y reabsorción radicular, además de contribuir a tener pacientes más satisfechos y profesionales con consultas más eficientes. Varios métodos se han evaluado para mejorar la tasa, magnitud y estabilidad del movimiento ortodóncico⁽¹⁾.

Llama la atención que la FRP desempeña importantes funciones en el proceso de ostogénesis y reparación ósea las cuales son características fundamentales para que exista un MDO exitoso^(1, 5). Esto se pudiera sustentar teóricamente que la FRP puede ser usada para optimizar y acelerar los tratamientos ortodóncico en los movimientos de cierre de espacio después de una exodoncia.

Los resultados de esta investigación pueden arrojar aportes innovadores al lograr demostrar la eficacia en la terapéutica al aplicarla en el MDO con el uso de la FRP. Los aportes en esta

área de la ortodoncia convencional al ser positivos, ayudaría a obtener un posible tratamiento MDO acelerado específicamente en indicaciones de exodoncia por fines ortodóncicos, y lo mejor es que sería con la ayuda de una terapéutica biológica propia del individuo en pro del beneficio del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de investigación que se presenta en este trabajo es pre-experimental, porque las pruebas experimentales requieren mayor control⁽⁷⁾, en relación con las implicaciones, se limitaron los conejos de estudios a un número reducido siguiendo los principios bioéticos de animales de experimentación⁽⁸⁾. Estos conejos fueron proporcionados por el Bioterio Central de la Universidad de Carabobo, donde el número de estos, fue establecido de acuerdo a los principios bioéticos en animales de investigación expuestos en el código de ética para la vida de la República Bolivariana de Venezuela y las necesidades del experimento.

Con referencia a lo antes mencionado, se utilizaron dos (2) conejos, cuya especie mamífera fue del orden lagomorfos, familia de lepóridos y de la raza *New Zealand White*⁽⁹⁾; quienes fueron llamados uno “sujeto A” de sexo masculino, 1 año de edad (joven adulto) y con 2,7 Kg de peso a quien se le aplico FRP y el otro “sujeto B” de sexo masculino, 1 año de edad y 2,8 Kg de peso a quien no se le aplico FRP. Los cuales fueron incluidos teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Permanencia en la aplicación de fuerzas controladas con el resorte ortodóntico.
- Tiempo con el tratamiento mayor a 20 días.

Cabe destacar que inicialmente el estudio fue concebido para la comparación de 4 conejos, sin embargo, hubo la necesidad de excluir dos (2) de ellos por los siguientes motivos:

- Desalojo intrabucal del resorte ortodóntico.
- Corona fracturada observada radiográficamente.

Recolección de datos

La técnica de recolección de datos se basó a través de una guía de observación de las características clínicas iniciales y finales de la hemiarcada inferior izquierda de los sujetos.

El protocolo experimental abarcó desde la adecuada área de permanencia de los sujetos de estudio; hasta los procedimientos experimentales y su recuperación.

Manejo y cuidado de los animales de experimentación

En el manejo y experimentación con animales de laboratorio para investigaciones en biociencias, se realizó un curso de 24 horas académicas en la Facultad Experimental de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Carabobo en conjunto con la Facultad de ciencias de la salud de dicha Universidad.

Las condiciones ambientales a la que se expusieron los animales fueron controladas, teniendo en cuenta la intensidad de la luz natural y artificial así como el acceso del aire que fue exclusivamente natural. Tomando en consideración lo antes mencionado el alojamiento consistió en una jaula de 2x1x1 metros, ancho, largo y alto respectivamente; manteniendo el aseo de los desechos fisiológicos de la orina y heces por medio de un piso de concha de arroz, lo cual mantuvo una distancia desde la base de la jaula al piso de 50 centímetros de altura, bajo rutina diaria que permite la óptima remoción de materiales y elementos potencialmente colonizables por microorganismos que puedan afectar el entorno y condición biológica del mismo animal ⁽⁸⁾.

Los animales de experimentación se mantuvieron en contacto únicamente con los investigadores, aislados de otros animales y personas ajenas a la investigación, en lo que respecta a su alimentación consistió en exclusivamente de conejarina a diario, la hidratación fue de agua filtrada exclusivamente, para prevenir enfermedades. Luego del inicio de tratamiento se administró antibióticos y vitaminas diluidas (Oxitetraciclina) en el líquido donde consumieron 1 cc por cada litro de agua durante 7 días.

Sedación y extracción dental

En el procedimiento farmacológico se llevó a cabo cumpliendo los principios de Cecil Gray básicos en un acto anestésico como lo son: la Hipnosis, Analgesia, Relajación Muscular y la regulación moderada del sistema nervioso autónomo; bajo un protocolo de neurolepto analgesia (preanestesia, inducción, mantenimiento y recuperación); con una medicación anestésica complementaria ⁽¹⁰⁾, usando para ello los siguientes fármacos. 0,3ml de xilaxina intramuscular (IM) como sedante y relajante muscular; 0,3ml de Ketamina IM como anestesia disociativa más 0,3ml Valium ® IM (Diazepam) Antipsicótico, usado para interactuar con el anestésico y obtener relajamiento muscular y 0,12mg/ml de Atropin® (Tiopental Sódico) IM parasimpatolítico, usado para disminuir la secreción de fluidos entre ellos la saliva. A cada uno de ellos le fue aplicada a dosis determinada de acuerdo al peso de los sujetos de experimentación, con la colaboración del médico veterinario.

En el procedimiento clínico de la extracción dental fue en el primer premolar inferior izquierdo y se inició luego de la aplicación de todo el protocolo farmacológico, para así lograr la adecuada manipulación del sujeto, siguiendo los mismos parámetros de una exodoncia convencional con aplicación de la técnica infiltrativa del anestésico local lidocaína al 2% y epinefrina 1:80.000 con una dosis máxima de 1,5ml; sindemostomia; luxación; presión; tracción y avulsión de la unidad dentaria ⁽¹¹⁾.

Para el procedimiento de la extracción dental se usó: pinzas algodonerías, espejos dentales, espátula Holleback, separador de Minnesota y pinza mosquito.

Toma de muestra sanguínea intracardiaca

El médico veterinario procedió a la preparación y desinfección del área del epigastrio a un lado del apéndice xifoideo, donde se realizó la punción con jeringa de 10ml, para la extracción de la sangre vía intracardiaca ⁽¹²⁾, con la que se obtuvo 3ml de muestra que fue inmediatamente colocada en tubo de ensayo sin ningún tipo de anticoagulante.

Preparación de la fibrina rica en plaquetas

Inmediato a la obtención de la muestra sanguínea, (antes de que transcurrieran 15 segundos) se llevó a cabo el centrifugado de la muestra sanguínea a 3000 rpm (aproximadamente 400gramos) durante 10 minutos ⁽⁴⁾. Se obtuvo una densa capa membranosa superior y bien definida, la cual fue extraída del tubo y posteriormente separada del resto de los elementos formes sanguíneos coagulados que se encontraban adheridos a la misma. (Ver Figura1). Éste producto obtenido, corresponde a la FRP objeto de estudio, listo para ser aplicado en el alvéolo que acaba de ser expuesto mediante la exodoncia.



Figura 1. Toma de muestra sanguínea intracardiaca y preparación de la fibrina rica en plaquetas.

Colocación de aditamento ortodóncico

El instrumental y material usado constó de: Pinzas de ortodoncia, alambre de acero inoxidable 0.10, resortes cerrados de NITI® de 7 mm con dos ojales (resortes que reservan gran cantidad de energía que es liberada en forma de fuerzas ortodóncicas moderadas de 150g y de larga duración actuando por largo tiempo y disminuyendo la necesidad de ser reemplazado, igualmente, el índice de cierre de espacio y las fuerzas constantes generados por este son mayores que las cadenas elásticas) ⁽¹³⁾, resina fluida PRIMEDENT™, adhesivo OptiBond™ Kerr, ácido ortofosfórico al 37% MAGIC DENT®.

En la colocación de los aditamentos ortodóncicos se utilizó el alambre de acero inoxidable 0,10 para conseguir anclaje en

anterior alrededor de los (2) dos incisivos centrales inferiores, fijándolo con la resina fluida y aplicando la técnica para adhesión directa de las bandas, los brackets y los botones ortodóncicos y la técnica de dispositivos o aparatos específicos en pequeños animales sugerida por Holmstrom, ⁽¹⁴⁾ el mismo procedimiento se realizó en posterior consiguiendo el anclaje alrededor del segundo premolar inferior izquierdo. Al quedar un extremo libre del alambre hacia distal en anterior y el otro extremo libre hacia mesial en posterior se introduce el resorte cerrado de NITI® doble ojal de 7mm, donde se procedió a entorchar ambos extremos de los alambres, quedando así el resorte activo e iniciando el movimiento dental ortodóncico. (Ver figura 2).



Figura 2. Colocación y activación de las fuerzas ortodóncicas.

Mediciones

Se procedió a medir los espacios interdentaes al día 0, 15 y 30 en Sujeto “A” y 0 y 15 en Sujeto “B” de haber iniciado el tratamiento en los sujetos de experimentación, para ello se usó regla milimetrada y compas de doble punta seca marca DENTAURUM®, con el fin de obtener las medidas exactas post-operatoria, los puntos de referencias tomados para la medición fueron la cara distal de incisivo inferior izquierdo y la cara mesial del segundo premolar inferior izquierdo.

Método de eutanasia

Una vez cumplidos lapsos esperados en los sujetos que finalmente pudieron ser incluidos en el estudio. El método de eutanasia consistió en la extracción parcial de la sangre en los sujetos, realizando una punción intracardiaca para obtener de 4 a 5 jeringas de 5 ml de la sangre del sujeto, para provocar un shock hipovolémico, posterior a esto se inyecta 5 cc de Cifarcaina 1% vía intracardiaca, y causar un paro cardiorrespiratorio.

Elaboración de las muestras para el estudio de las muestras histológicas

Bajo un protocolo de técnica histológica convencional cuyo método utilizado fue por descalcificación con Ácido nítrico por 4 días, que incluyó fijación con Formaldehido al 10 %, incluidos en parafina para ser cortados, luego deshidratado, aclarado, infiltrado, cortado en

micrótomo, teñidos con hematoxilina-eosina y finalmente montados en microscopio óptico para su observación ⁽¹⁵⁾ en la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas (UNIMPA), de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo. Una vez procesadas las muestras correspondientes de los sujetos de estudio, y obtenidos los cortes de los tejidos dentario y alveolar, fueron observados y analizados con la colaboración de un Patólogo Bucal.

RESULTADOS

Las distancias obtenidas al finalizar el experimento están reportadas en el cuadro 1. El mayor recorrido se presentó en el sujeto A con 5mm de desplazamiento en comparación al sujeto B que recorrió solo 2mm. De igual forma, las características histológicas observadas se encuentran en el cuadro 2 y las figuras 3 y 4.

Cuadro 1. Movimiento dental ortodóntico postextracción y aplicación de la fibrina rica en plaquetas.

Sujeto	Inicial	Final	Diferencia
A (con FRP)	35mm	30mm	5mm
B (sin FRP)	29mm	27mm	2mm

Fuente: Datos obtenidos por los investigadores en cada intervención clínica y controles.

Cuadro 2. Características histológicas dentoalveolares de los sujetos de estudio.

Característica	Sujeto A
Remodelado óseo	1.-Gran cantidad de islas de tejido óseo. 2.-Abundantes osteocitos en cavidades de gran tamaño, osteoblastos dispuestos en región periférica y osteoclastos escasos.
Ligamento periodontal	1.-Abundante celularidad hacia región apical formada por fibrocitos 2.-Presencia de fibroblastos, vasos sanguíneos de pequeño calibre 3.-Ancho del ligamento homogéneo desde región coronal a la apical

Cuadro 3. Características histológicas dentoalveolares de los sujetos de estudio.

Característica	Sujeto B
Remodelado óseo	1.-Escaso tejido óseo, pequeñas y desorganizadas lagunas de poco grosor, acompañado de escasos osteocitos. 2.-Algunos osteoblastos dispuestos en la periferia.
Ligamento periodontal	1.-Características similares en su región coronal y apical, tanto en su ancho como en celularidad. 2.-Escasos fibroblastos, vasos sanguíneos de mediano calibre. Adyacente al tejido conjuntivo se observa cemento uniforme.

Fuente: Datos obtenidos de muestras histológicas observadas microscopio óptico en UNIMPA.

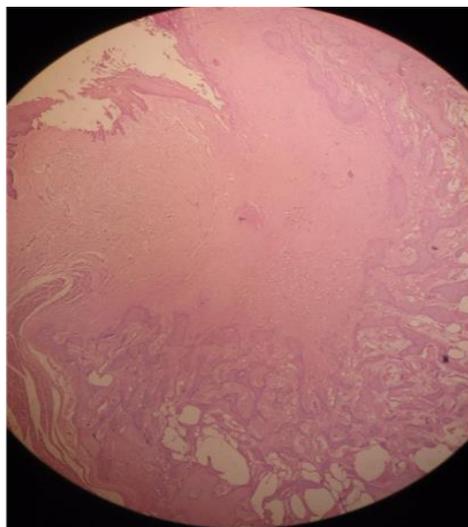


Figura 3. Corte histológico a los 30 días de tratamiento, en la hemiarcada inferior izquierda de sujeto “A” con aplicación de FRP y tratamiento ortodóntico.



Figura 4. Corte histológico a los 20 días de tratamiento, en la hemiarcada inferior izquierda de sujeto “B” sin aplicación de FRP y con tratamiento ortodóntico.

DISCUSIÓN

La fibrina tiene una función primordial en establecer el medio de unión tridimensional al coágulo formado posterior a una herida, la FRP de origen autólogo, explota este potencial al desencadenar la última etapa de la cascada de la coagulación ⁽¹⁶⁾. La FRP podría utilizarse en forma de membrana y ambos inducen la liberación de factores de crecimiento, que aumentan la osteogénesis y ayudan a la maduración ósea cualitativamente, favoreciendo la formación de hueso e incrementando la tasa de cicatrización de injertos óseos autógeno en la ROG ^(5,1).

Dentro de los componentes que posee el FRP están las citoquinas, como la IL-1 β , -4 y -6 ⁽¹⁷⁾. Estas citoquinas son las principales encargadas de identificar y mantener el metabolismo y recambio óseo del alveolo al ser sometido a una fuerza mecánica ortodóntica. Los estudios de Alikhani ⁽¹⁸⁾ reportan que las citoquinas son susceptibles en su expresión y cantidad a la fuerza aplicada sobre el alveolo de una forma no lineal; existe un incremento al momento de la aplicación de la fuerza y luego se establece una meseta en los marcadores inflamatorios.

De igual forma, la expresión de los osteoclastos y la reabsorción ósea se ve limitada por la capacidad biológica del individuo que llega a un punto de saturación ⁽¹⁸⁾. En esta investigación, dentro de sus limitantes se observó un fenómeno similar; el sujeto con la aplicación del FRP

presento una mayor actividad histológica y por ende un mayor movimiento dental.

Se puede presumir que en el sujeto A se llegó al punto de saturación descrito y por ende logró un mayor movimiento dental en un menor tiempo. Esta hipótesis requiere una confirmación y estudios posteriores.

Este procedimiento, cuando se ha aplicado en función de la regeneración ósea e implantes dentales en humanos, ha reportado una mayor ganancia y estabilidad en comparación al fenómeno de cicatrización normal ^(16,19,20). De igual forma cuando se aplicó en dientes traumatizados obtuvo resultados positivos, también presumiblemente por la liberación prolongada de factores de crecimiento ^(21, 22).

Este es el primer artículo que utiliza este mecanismo y su evolución en el movimiento dental ortodóntico. Los resultados de esta investigación son alentadores para encontrar una forma alternativa de reducir el tiempo de tratamiento mediante la intervención de la cirugía y ortodoncia de una forma poco invasiva. Sin embargo, aún falta realizar los ensayos clínicos respectivos para comprobar que es un procedimiento rentable para la utilización en la clínica de ortodoncia diaria.

CONCLUSIONES

La fibrina rica en plaquetas tiene un posible efecto acelerador en el movimiento dental ortodóntico en conejos. El alveolo con esta matriz de fibrina evidenció histológicamente una mayor migración de elementos vasculares y celulares implicados en el remodelado óseo por fuerzas mecánicas ortodónticas.

Ensayos clínicos en humanos son requeridos para conocer las implicaciones en el movimiento dental ortodóntico, principalmente en el cierre de espacios edéntulos cuando se indica exodoncias por motivos ortodónticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la Dra. Rodríguez G. por la preparación e interpretación de las muestras histológicas.

REFERENCIAS

- 1 Aristizábal J F. “Ortodoncia acelerada y ortodoncia de transito expreso (OTE)®, un concepto contemporáneo de alta eficiencia” .Revista CES Odontología [Internet] 2014 May; 27(1). Disponible: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/2782/2136>
- 2 Martínez M, Tomich D, Ucero C. “Aceleración del movimiento ortodóntico mediante corticotomías alveolares”. Acta odontológica Venezolana. [Internet].2012 7 May; 50 (4).Disponible: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2012/4/arrt17.asp>
- 3 Tafur AM, Tuesta O, Raymundo J. “Biología del movimiento ortodóntico”. Rev. Estomatológica Herediana 2001; 11 (2): 46-51.
- 4 Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan L, Dohan A, Mouhyi J y Gogly B “fibrina rica en plaquetas (PRF): Una segunda generación de concentrados plaquetarios. Parte I: Conceptos tecnológicos y evolución”. Cirugía oral, medicina oral, patología oral y endodontology. 2006; 101(3).
- 5 Peña C; León M, Castillo J, Yopez J, Cols Y. “Terapia regenerativa en un lecho quirúrgico”. Reporte de un caso. Revista odontológica saber U.L.A. [Internet]. 2016 Ene-Jun11 (1): 40 – 49. Disponible: http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/41443/3/articulo_4_11.pdf
- 6 Marcipar C. “cierre de espacios”. Monografía presentada al programa de especialización en ortodoncia. Director: Dr. Juan Carlos Crespi. Sociedad Argentina de ortodoncia. 2005.
- 7 Stracuzzi S, Martins F. Metodología de la investigación cuantitativa” 3ra Edición, Caracas: FEDUPEL 2012.parte III, Metodología o marco metodológico; Pag. 99.
- 8 Cardozo C, Mrad A, Martínez C, Rodríguez E, Lolas Y. El animal como sujeto experimental aspectos técnicos y éticos. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB); Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo Universidad de Chile. Universidad de Chile; Chile: Álvaro Q. Sepúlveda, Marzo 2007. Capítulo 6, consideraciones éticas; pag 115.
- 9 Zúñiga J, Josep A. Tur M, Milococo S, Piñeiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. Barcelona. McGraw Hill Interamericana de España 2001. Capítulo 2, biología general del reactivo biológico; Pág. 38.

- 10 Catalano M, Nejamkin P; Sallovitz J. Manual de anestesia en pequeños animales.2014. [Internet].Disponible:<http://www.vet.unicen.edu.ar/ActividadesCurriculares/CirugiaGeneral/images/Documentos/2014/Teoria/19%20ANESTESIA%20%20EN%20PEQUE%C3%91OS%20ANIMALES%202014.pdf>
- 11 Cosme Gay Escoda, Leonardo Berini Aytés. Tratado de cirugía bucal tomo I. Madrid.Ergon.2004. Capítulo 7, extracción de dientes permanentes en el maxilar superior y mandíbula; Páginas 227-228.
- 12 Universidad Veracruziana, Facultad de Bioanálisis. Manual de procedimientos de laboratorio clínico veterinario. Laboratorio Clínico Veterinario, curso de animales de investigación 2014, página 4.
- 13 Esequiel E. Rodríguez Yáñez, Rogelio Casasa Araujo. 1001 típs en ortodoncia y sus secretos. Amolca. 2007. Capítulo 3, cierre de espacios en ortodoncia; Página 109.
- 14 Holmstrom, S. Frost, P. Gammon, R.“Técnicas dentales de pequeños animales”. Atlampa, México D.F. Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V una división de McGraw-Hill, Inc. 1994.
- 15 M.^a E. Gómez de Ferrari, A. Campos Muñoz. Histología y Embriología Bucodental; 2^{da} edición; panamericana. Capítulo 1, introducción al estudio de la histología; Páginas 8-12.
- 16 Qi L, Shuang P, Gokul Gopinathan, Antonia Kolokythas, Shunli Chu, Yajun Geng, et al. Platelet-Rich Fibrin Promotes Periodontal Regeneration and Enhances Alveolar Bone Augmentation Biomed Res Int. 2013;[Internet]: 638043. Publicado online 2013 Mar 26. doi: [10.1155/2013/638043](http://dx.doi.org/10.1155/2013/638043).Disponible:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622372/>
- 17 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006;101(3):E45–E50.
- 18 Alikhani M., Alyami B., Lee I. S., Almoammar S., Vongthongleur T., Alikhani M., et al. “Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement Orthod Craniofac”. © 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. Res 2015; 18(Suppl.1): 8–17.
- 19 Öncü E, Alaaddinoğlu EE. Int J. “effect of platelet-rich fibrin on implant stability”. Oral Maxillofac Implants. 2015 May-Jun; 30(3):578-82.

20 Ranganathan AT, Chandran CR. "Platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal bone defects". J Contemp Dent Pract. 2014 May 1; 15(3):372-5.

21 Ray HL Jr, Marcelino J, Braga R, Horwat R, Lisien M, Khaliq S. Dent Traumatol. [Epub ahead of print] Long-term follow up of revascularization using platelet-rich fibrin. 2015 Jun 11.

22 Hiremath H, Kulkarni S, Sharma R, Hiremath V, Motiwala T. "Use of platelet-rich fibrin as an autologous biologic rejuvenating media for avulsed teeth" - an in vitro study. Dent Traumatol. 2014 Dec; 30(6):442-6.