



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE
ENERGÍA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS

Línea de investigación:

Biomateriales

Tesis para optar el Título Profesional de Cirujano Dentista

Autora:

García Saldaña, Marjorie Rocío

Asesor:

Quiñones Lozano, José Duarte

(ORCID: 0000-0003-4986-8065)

Jurado:

Sotomayor Mancicidor, Oscar Vicente

Vargas García, Dalila Liliana

Chuna Espinoza, Jorge Dante

Lima - Perú

2022

Referencia:

García, M. (2022). *Efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <https://hdl.handle.net/20.500.13084/6282>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE ENERGIA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA

EN RATAS ALBINAS

Línea de investigación:

Biomateriales

Tesis para optar el título profesional de Cirujano Dentista

Autora:

García Saldaña, Marjorie Rocío

Asesor:

Quiñones Lozano, José Duarte

ORCID: 0000-0003-4986-8065

Jurado:

Sotomayor Mancicidor Oscar Vicente

Vargas García, Dalila Liliana

Chuna Espinoza, Jorge Dante

Lima – Perú

2022

Dedicatoria

A mis padres, Segundo y Janet por el apoyo en todo momento, a lo largo de mi carrera, festejando mis logros y apoyándome en mis fracasos, ya que sin su ayuda no podría haber llegado a este momento importante de mi vida.

A mi abuelo, Agustín, siendo su participación muy importante antes, durante y después de la ejecución del presente trabajo, ya que sin su ayuda no lo hubiera logrado.

Agradecimiento

Agradezco a Dios primero, por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación como profesional, alcanzando mis metas, sin rendirme y tomando mis fracasos como experiencias de gran aprendizaje.

A mis hermanas, por la comprensión y buenos consejos, cuando más lo necesitaba, motivándome a ser constante y nunca rendirme para alcanzar mis metas.

A mi amigo, Alejandro Molina Condori por su ayuda incondicional antes, durante y después de mi carrera profesional, agradecer su paciencia y disponibilidad de tiempo.

Al Dr. Paolo Llapasca, por su apoyo incondicional, tiempo dedicado, motivación, enseñanzas y participación, para el desarrollo de la presente investigación.

Índice

Resumen

Abstract

I.	Introducción	1
	1.1 Descripción y formulación del problema.....	2
	1.2 Antecedentes	4
	1.3 Objetivos	9
	- Objetivo General.....	9
	- Objetivos Específicos.....	9
	1.4 Justificación	9
	1.5 Hipótesis	10
II.	Marco Teórico.....	11
	2.1 Bases teóricas sobre el tema de la investigación	11
III.	Método	46
	3.1 Tipo de investigación	46
	3.2 Ámbito temporal y espacial	46
	3.3 Variables	46
	3.4 Población y muestra.....	47
	3.5 Instrumentos.....	48
	3.6 Procedimientos.....	49
	3.7 Análisis de datos	53

3.8	Consideraciones Éticas	53
IV.	Resultados	56
V.	Discusión de resultados.....	71
VI.	Conclusiones	77
VII.	Recomendaciones.....	79
VIII.	Referencias.....	80
IX.	Anexos	98

Resumen

El objetivo del trabajo fue analizar el efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas. Método: *experimental, longitudinal, comparativo*. Se dividieron 40 ratas Albinas hembras al azar en dos grupos, uno de control (C) de 10 ratas y el otro láser (L) de 30 ratas. Se extrajo el incisivo central superior, aplicando el láser infrarrojo AsGaAl (808 nm, 100mW) al alveolo en los grupos laser, usando una energía de 2, 4 y 6 J. La eutanasia fue a los 7 y 14 días. El análisis histológico se realizó por conteo celular, ubicadas en el tercio medio del alveolo. Resultados: a los 7 días en el grupo de 6J y 2J se encontró una mayor cantidad de fibroblastos y neovasos, mientras que en 4J se encontró una menor cantidad. Los osteoblastos en el grupo 4 J presenta una mayor cantidad, mientras el grupo 6J representa la menor cantidad. En el grupo control, no se encontró osteoblastos ni tejido osteoide. A los 14 días para el grupo 4 J, los fibroblastos se encontraron en mayor cantidad con respecto al grupo 6J. Se encontraron más osteoblastos en el grupo 2 J. Existe tejido osteoide en todos los grupos; sin embargo, el grupo 4J existe presencia en su totalidad. Conclusión: La fotobiomodulación tuvo un efecto positivo sobre el hueso a menores parámetros de energía, modulando la respuesta celular, para la formación de nuevas células y estructuras.

Palabras claves: Fotobiomodulación, energía láser, hueso alveolar

Abstract

The aim of this study was to analyze the effect of photobiomodulation at different energy parameters on post-exodontic bone repair in albino rats. Method: experimental, longitudinal, comparative. Forty female Albino rats were randomly divided into two groups, one control (C) of 10 rats and the other laser (L) of 30 rats. The upper central incisor was extracted by applying the AsGaAl infrared laser (808 nm, 100mW) to the alveolus in the laser groups, using 2, 4 and 6 J energy. Euthanasia was at 7 and 14 days. Histological analysis was performed by cell counting, located in the middle third of the alveolus. Results: at 7 days in the 6J and 2J group a higher amount of fibroblasts and neovessels were found, while in 4J a lower amount was found. The osteoblasts in the 4J group presented a higher quantity, while the 6J group represented the lowest quantity. In the control group, no osteoblasts or osteoid tissue were found. At 14 days for group 4J, fibroblasts were found in greater quantity with respect to group 6J. More osteoblasts were found in group 2 J. Osteoid tissue is present in all groups; however, group 4J is present in its totality. Conclusion: Photobiomodulation had a positive effect on bone at lower energy parameters, modulating the cellular response, for the formation of new cells and structures.

Key words: Photobiomodulation, laser energy, alveolar bone.

I. Introducción

El tejido óseo posee una gran capacidad de reparación, pudiendo restaurarse de manera natural su arquitectura y por ende sus propiedades mecánicas. Sin embargo, existen límites para su reparación fisiológica y espontánea, ya que el proceso de la reparación ósea no se puede dar con un suministro insuficiente de nutrientes, inestabilidad mecánica y la competencia con el tejido altamente proliferativo (Gutiérrez, 2008).

La reparación de los alvéolos post exodoncia, se ven obstaculizados por factores locales como infecciones, traumas, o factores sistémicos como Diabetes Mellitus, displasias entre otros; por estas razones los investigadores han buscado acelerar el proceso de la reparación ósea. Ante lo expuesto se han propuesto biomateriales, en el intento de remediar estos factores y limitaciones, entre ellos tenemos el injerto óseo, los factores de crecimiento, plasma rico en plaquetas, fibrina rica en plaquetas y más (Meza-Mauricio et al., 2014). Sin embargo, ante la búsqueda de nuevas invenciones que presenten un beneficio mayor a los mencionados; se introduce la fotobiomodulación generada por el láser de baja intensidad, que termina obteniendo mejores resultados en relación a los otros métodos, por no ser invasiva y de fácil aplicación.

La fotobiomodulación aumenta la disposición de colágeno, proliferación de osteoblastos y formación de tejido óseo, encontrando un efecto positivo en la estimulación de la formación ósea, pero aún se desconocen los parámetros correctos, como la energía, para obtener un mayor beneficio (Fernández et al., 2006).

Ante la problemática, es que nace esta investigación, cuyo objetivo fue la de encontrar parámetros energéticos adecuados que promuevan la reparación ósea, reduciendo el tiempo post-operatorio, minimizando las posibles complicaciones.

1.1 Descripción y formulación del problema

El daño de un tejido, ya sea por una exposición a agentes químicos y/o físicos, conduce a la formación de un tejido distinto al original, en cuanto a la morfología o la función, sustituyendo las células lesionadas por sanas; a este mencionado proceso se le denomina reparación. La reparación del tejido se da en tres fases: inflamación, proliferación y remodelación (Thaís et al., 2012)

El proceso de reparación de los alvéolos post exodoncia implica tanto tejidos blandos como duros, es decir el cierre de las heridas, formación ósea y posterior remodelación (Noda et al., 2016). Con el paso del tiempo se han propuesto distintos métodos para fomentar la reparación ósea como injertos, membrana, fibrina rica en plaquetas (Canellas et al., 2018) entre otros; buscando estimular las células osteogénicas, y con ello la estructuración de un nuevo tejido óseo, durante etapas tempranas de la cicatrización (Llapapasca, 2017).

Como profesional es común encontrarse con pacientes que requieren de algún procedimiento quirúrgico como lo es una extracción dental, siendo un desafío la adecuada y pronta reparación de los tejidos, específicamente el tejido óseo. Acelerar la reparación ósea en estos casos es importante ya que se puede reducir el tiempo post operatorio, que va acompañado de dolor y malestar, y evitar posibles complicaciones. Una de las alternativas que está siendo muy utilizada, es la fotobiomodulación, por no ser invasiva y de fácil aplicación, teniendo como objetivo, modular y acelerar el proceso de curación mediante la estimulación de la proliferación celular, vascularización y formación ósea (Kawasaki y Shimizu, 2000).

Korany et al. (2012) y Tim et al. (2015), realizaron diversos estudios demostrando el efecto de reparación de la fotobiomodulación, concluyendo que al irradiar con láser sobre el alveolo post extracción, acelera la mineralización y la reparación ósea, mediante la producción de un aumento significativo de células formadoras de hueso. Park et al. (2013) hacen referencia

al uso de una amplia gama parámetros para la fotobiomodulación en el tejido óseo, tales como la frecuencia, longitud de onda, y energía.

En la terapia de fotobiomodulación los parámetros de energía se encuentran en controversia; se ha indicado que ha bajos parámetros de energía da como resultado un efecto bioestimulante en la reparación ósea, mientras que ha parámetros altos dan lugar a una inhibición, sin embargo, hay estudios que indican todo lo contrario (Atasoy et al., 2017).

Debido a este conflicto, se tiene la necesidad de investigar parámetros energéticos adecuados que promuevan la reparación ósea, ya que aún no es del todo claro que a menor o mayor energía el proceso de reparación ósea se acelere o se inhiba.

Ante lo mencionado, el presente estudio pretende evaluar el efecto de la fotobiomodulación con tres parámetros de energía en la reparación de los alveolos post exodoncia, buscando averiguar si a un parámetro mayor o menor de energía, se genera un cambio negativo e inhibitorio; o resultando por el contrario beneficioso, acelerando la reparación ósea, reduciendo a su vez el tiempo del proceso de la cicatrización post exodoncia, y así evitar alguna complicación postoperatoria; interrogantes que aún no han sido resueltas, siendo un parámetro insuficientemente estudiado, por lo que cabe responder la siguiente interrogante:

¿Cuál es el efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas?

1.2 Antecedentes

Soares et al. (2021) publicaron en Brasil una investigación donde se evaluó la influencia de la aplicación diaria in vivo del láser de bajo nivel durante 4 días en el proceso de la remodelación ósea después de la extracción dental en ratas, mediante un análisis descriptivo e inmunohistoquímico. Sesenta ratas albinas macho raza Wistar, fueron aleatoriamente divididos en dos grupos iguales: un grupo control (GC) y un grupo experimental (GE), al cual se le aplicó láser de 30 conejos cada uno. Estos grupos a su vez se dividieron en subgrupos de 5, según el momento de la observación (1, 2, 3, 5, 7, 10 día). Se extrajo la primera molar superior del lado izquierdo, el alveolo fue cureteado e irrigado con abundante suero fisiológico para remover fragmentos residuales. En contacto con el alveolo se aplica al grupo experimental (GE) inmediatamente después de la extracción y diariamente por 3 días, el láser diodo a una longitud de onda de 830 nm, con una potencia de 30 mW, una duración de 42 segundos, con una dosis de 54 J/cm² y un modo de onda continuo. Se sometieron a eutanasia por sobredosis anestésica a los especímenes para luego seccionar el maxilar. Las muestras se prepararon para el examen microscópico de luz y el análisis histomométrico. Al examen histológico se encontró a los 5 y 7 días la tasa de formación ósea fue mayor en los grupos experimentales, sin embargo a los 10 días no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. Hubo una maduración temprana del colágeno en el 2, 3 y 5 día en el GE, demostrando una mejor calidad de la reparación del alveolo. Al examen histomorfométrico, la expresión de osteoblastos en el GE, fue significativamente mayor, mostrando un nuevo pico a los 5 días. Se concluye en base a los resultados, que una aplicación láser posterior a la extracción seguida de tres aplicaciones diarias, mejora la cicatrización ósea y la mineralización en la región alveolar.

Khalli y Noureldin (2019) publicaron en Egipto un estudio donde se evaluó el efecto de la terapia láser de bajo nivel en la curación ósea post exodoncia en conejos, y se comparó el efecto entre las dosis únicas y múltiples de láser. Treinta y seis conejos machos albinos fueron

divididos aleatoriamente en tres grupos iguales: un grupo control (C), un grupo de láser con dosis única (SL) y un grupo de láser con dosis múltiples (ML), de 12 conejos cada uno. Se extrajo el primer premolar mandibular del lado derecho, para luego aplicar el láser diodo a una longitud de onda de 980 nm, con una potencia de 0.5 W, una duración de 60 segundos y un modo de onda continuo. Para los grupos de láser, la punta del láser se colocó en estrecho contacto con el alveólo; el grupo SL recibió una dosis única inmediatamente después de la extracción, el grupo ML recibió una dosis inmediatamente después de la extracción y después cada 72 horas durante 12 días y el grupo C se dejó sin tratar con láser. Se sometieron a eutanasia por sobredosis a 18 animales (seis de cada grupo), en cada periodo experimental de 3 y 6 semanas después de la exodoncia. Las muestras se obtuvieron de las mandíbulas extraídas y se prepararon para el examen microscópico de luz y el análisis histomométrico. Al examen histológico se encontró a las 3 y 6 semanas que el grupo SL y el ML exhibió numerosas y maduras trabéculas óseas en comparación con el grupo C. Al examen histomorfométrico para ambos tiempos se encontró que los grupos SL y ML mostraron un aumento en el porcentaje de área de la superficie ósea en comparación con el grupo C. Se concluye en base a los resultados, que el uso del láser después de la exodoncia resulta ser más eficaz en la mejora de la formación de hueso, además la aplicación única de láser puede ser tan eficaz como múltiples aplicaciones. Esto podría ser una ventaja importante en la práctica clínica para ahorrar tiempo y reducir el costo de varias irradiaciones de láser.

Cirak et al. (2018) realizaron en Turquía una investigación acerca de la aplicación de los láseres de He-Ne y Ga-Al-Ar sobre los alveolos post exodoncia a dos diferentes niveles de energía, determinando los efectos que se tienen durante la reparación ósea de los alveolos y comparándolos a diferentes dosis de energía. Un total de 30 ratas hembras albinas fueron divididos en cinco grupos: grupo A de control, grupo B de láser de He-Ne a una longitud de onda de 655 nm, subdividido en B1 (6 J/cm², 30 mW, 200 segundos, a modo continuo) y B2

(10 J/cm², 30 mW, 333 segundos, a modo continuo), grupo C de láser de GaAlAs a una longitud de onda de 830 nm, subdividido en C1 (6 J/cm², 100mW, 60 segundos, a modo continuo) y C2 (10 J/cm², 100mW, 100 segundos, a modo continuo), para ambos grupos de láser, la aplicación de dio una vez al día, durante 7 días. A los 30 días, todos los animales fueron sacrificados, para llevar a cabo la evaluación histológico y morfológico. A la evaluación histológica se encontró que en el grupo A no hubo un desarrollo organizado de las células, mientras que en los grupos láser hubo una mayor actividad celular, sin embargo en el grupo C2 se observó la formación de hueso más organizado y extendido. Al análisis morfológico, los resultados fueron similares, la densidad ósea encontrada en el grupo C1 fue menor que el grupo B2, sin embargo fue mayor al de B1 y la densidad ósea encontrada en el grupo C2 fue mayor que el grupo B2. Finalmente, se concluye que el uso del láser es un método efectivo en la aceleración de la reparación ósea después de la exodoncia. Cuando se compararon las dosis de 10 j / cm² y 6 j / cm² de los láseres He-Ne y GaAlAs, se encontró que una dosis de 10 j / cm² para ambos láseres es más efectivo; sin embargo, al ser más alta la eficiencia de penetración del láser GaAlAs en comparación con el láser He-Ne, puede proporcionar resultados más exitosos en un período de un mes de curación ósea alveolar. Además, parece que no ocurrió efecto inhibitor con respecto al progreso de la reparación ósea con dosis de 10 j / cm².

Atasoy et al. (2017), realizaron en Turquía un estudio donde se evaluó la eficacia de la terapia con láser de bajo nivel con una longitud de onda de 940 nm sobre el tejido óseo a distintas densidades de energía, en la cicatrización ósea. Se utilizaron un total de 48 ratas albinas hembras, que fueron divididos al azar en 4 grupos de 12 cada uno, tres según la energía (L5, L10, L20) y uno de control. Se realiza un defecto óseo rectangular de 5 por 2 mm en la tibia derecha de cada rata. Se aplicó el láser de bajo nivel de GaAlAs a 940 nm, a un modo de onda continua, durante 10 segundos con una potencia de 1.5 W en el grupo L5, 3 W en el grupo L10 y 6 W en el grupo L20, y las densidades de energía aplicados eran 5, 10 y 20 J/cm²

respectivamente. La primera dosis se aplica inmediatamente después de la cierre de la herida y las demás se realizaron a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 días después de la operación. Se sacrificaron seis animales de cada grupo a las 4 semanas y el resto se a las 8 semanas. Al análisis histológico en el grupo L10 se encontró un aumento de la actividad de fibroblastos en la cuarta semana a comparación del grupo L5 y L20; sin embargo, no se observó ningún cambio significativo entre los grupos láser y de control. En base a estos resultados se concluye que la aplicación el láser de bajo nivel de 940 nm a las diferentes densidades de energía no puede acelerar el proceso de reparación ósea tanto en las fases iniciales como tardías de la curación en efectos creados en comparación con la de control.

Comunian et al. (2017), publicaron en Brasil un estudio se evaluó los efectos de LED y la terapia láser de baja intensidad en la cicatrización de los alveolos post exodoncia en conejos, a través de evaluaciones clínicas, tomográficas, histológicas e histomorfométricas. Un total de 18 conejos machos albinos, fueron divididos en tres grupos de 6 especímenes cada uno; todos los conejos fueron sometidos a la extracción quirúrgica del primer premolar inferior del lado derecho. A las 48 horas después de la cirugía, los tres grupos recibieron tratamiento de la siguiente manera: Grupo 1 recibió nueve sesiones de irradiación LED (830 nm, 30 J/cm², 150s), el grupo 2 recibió nueve sesiones de irradiación láser (780 nm, 30 J/cm², 50s) y el grupo 3 que fue el de control los cuales no son tratados. Los 3 grupos fueron evaluados clínicamente durante 18 días en el postoperatorio. A los 90 días después de la cirugía, los conejos fueron sometidos a eutanasia por sobredosis y los fragmentos mandibulares que contenían la curación de los alveolos fueron recolectados. A la evaluación clínica en los grupos 1 y 2 se observaron un cierre de los alveolos completos o casi completos al sexto día, mientras que en el grupo 3 el cierre completo de los alveolos se dio hasta el 12 día. Para la tomografía se evaluó la densidad ósea, encontrándose solo una diferencia significativa entre el grupo 1 y 3. El análisis histológico reveló el cierre completo del alveolo y trabéculas óseas bien formadas con uno a tres capas de

osteoblastos en los grupos 1 y 2, mientras que en el grupo 3, se encontró un hueso trabecular bien formado rodeado por una capa única de osteoblastos. La evaluación histomorfométrica encontró una diferencia estadística entre los grupos. De acuerdo a los resultados, se concluyó que fotobiomodulación con láser y LED presentaba efectos. Sin embargo, solo el LED demostró un efecto beneficioso en la reparación ósea de los alveólos post exodoncia.

Llapasca (2017) publicó en Perú un estudio donde se determinó el efecto terapéutico del láser infrarrojo en la reparación ósea de los alveolos post exodoncia en ratas albinas. Treinta ratas albinas machos fueron divididas de manera aleatoria por día de sacrificio en tres grupos (A, B, C) de diez cada uno, al mismo tiempo estos fueron subdivididos en uno grupo de control y otro de láser teniendo cinco especímenes cada uno (A1, A2, B1, B2, C1, C2). Se aplicó el láser terapéutico infrarrojo THERAPY XT – DMC, de AsGaAl a una longitud de onda de 808 nm, con 1J de energía, una potencia de 100 mW, área del spot de 1 cm², a un tiempo de aplicación de 10 segundos, de forma puntual y continua en dos puntos de aplicación: una directa al alvéolo y la otra por la zona palatina de los incisivos superiores en los grupos A2, B2, C2 y a los alvéolos de los grupos A1, B1, C1 no se aplicó láser siendo de control. Se realizó el sacrificio de los animales a los 3, 7 y 14 días después de la cirugía. Al análisis histológico se encontró a los tres días más células inflamatorias en el grupo de láser que en el grupo de control, a los siete días más neutrófilos en el grupo de control mientras que en el grupo láser hay neoformación de vasos sanguíneos y a los catorce días no se encuentra neutrófilos en ambos grupos, pero en el grupo láser hubo formación de tejido osteoide y presencia de osteoblastos. Se concluye que el láser terapéutico infrarrojo acelera la reparación ósea post exodoncia, promoviendo la respuesta inflamatoria a corto plazo, una mayor cantidad de fibroblastos y neovasos, estimulando la formación de nuevas estructuras y células que participan en el proceso de cicatrización alveolar, reafirmando un consolidado y nutrido precursor óseo.

1.3 Objetivos

Objetivo general

Analizar el efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas.

Objetivos específicos

- Comparar la cantidad de fibroblastos encontrados en el proceso de reparación ósea post exodoncia con fotobiomodulación de 2, 4 y 6 J a los 7 y 14 días.
- Comparar la cantidad de neovasos encontrados en el proceso de reparación ósea post exodoncia con fotobiomodulación de 2, 4 y 6 J a los 7 y 14 días
- Comparar la cantidad de osteoblastos encontrados en el proceso de reparación ósea post exodoncia con fotobiomodulación de 2, 4 y 6 J a los 7 y 14 días.
- Comparar la cantidad de tejido osteoide encontrados en el proceso de reparación ósea post exodoncia con fotobiomodulación de 2, 4 y 6 J a los 7 y 14 días.
- Comparar la cantidad de fibroblastos, neovasos, osteoblastos y tejido osteoide encontrados en el proceso de reparación ósea post exodoncia con y sin fotobiomodulación a los 7 y 14 días.

1.4 Justificación

El especialista de la salud oral con ayuda de la ciencia pretende brindar una mejor atención al paciente con tratamientos menos invasivos, que aseguren buenos resultados. Una de las alternativas que está siendo muy usada e investigada es la fotobiomodulación.

La fotobiomodulación ayuda a minimizar las molestias y acelerar el proceso de la reparación ósea, resultados que varían de acuerdo a parámetros de tratamiento, siendo uno de ellos la energía, por ello es necesario realizar estudios adicionales que nos brinden mayor conocimiento, indicando los parámetros energéticos efectivos para tener respuestas biológicas deseadas.

Ante lo expuesto, este estudio busca analizar el efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía en la reparación ósea post exodoncia; si el resultado fuese positivo a una menor o mayor energía sobre la reparación ósea, se podría reducir el riesgo de una posible infección, lo cual beneficiaría a los pacientes y en particular aquellos que padecen de enfermedades que complican o influyen de manera negativa en el proceso de cicatrización. Todo ello podría conducir a la reabsorción del hueso alveolar después de la extracción dental. La aplicación del láser hará más sencillo el post operatorio, consecuentemente el tiempo de recuperación disminuiría, y así posibilitando la pronta rehabilitación de ser necesaria.

Por lo tanto, la fotobiomodulación podría ser un método confiable para apoyar la reparación ósea y el manejo de la preservación del alveolo.

Sin embargo, el costo de los equipos resulta ser una gran desventaja, pero su adquisición resultaría ser una gran inversión a largo plazo, brindando un mejor resultado en los tratamientos y una reducción de las citas post operatorias, mejorando la calidad de atención para los pacientes.

Por lo tanto, la presente investigación es de suma importancia pues se puede demostrar los beneficios del láser terapéutico y sus futuras aplicaciones en la práctica clínica, mejorando y modernizando los tratamientos dentales; además se aporta nuevos conocimientos para el especialista de la salud oral.

1.5 Hipótesis

Si los parámetros de energía en la fotobiomodulación son menores, es probable que se acelere el proceso de la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas.

II. Marco Teórico

2.1 Bases teóricas sobre el tema de la investigación

El hueso se define como el tejido conectivo especializado, que contiene una matriz extracelular totalmente calcificada; siendo uno de los tejidos más duros, dinámico, vascularizado e innervado del organismo, conformado por laminillas de matriz osteoide calcificada, cuya disposición, determina si el hueso es cortical o esponjoso (Cediel et al., 2009). El hueso cortical presenta una disposición concéntrica de laminillas llamado conducto de Havers, situándose por dentro los osteocitos; sin embargo, el hueso esponjoso está constituido por laminillas en forma de red (Young et al., 2014).

Existen células propias del hueso como los osteoblastos, que sintetizan en un día de 2 a 3 μm de matriz orgánica (sustancia osteoide), también expresan la enzima fosfatasa alcalina, que permite la mineralización de 1 a 2 μm por día (Simonet et al., 1997). Los osteoblastos desaparecen luego de 1 a 10 semanas por un mecanismo de apoptosis, para convertirse en osteocitos (Bilezikian et al., 2020). Los osteocitos son las células más abundantes del hueso, pero sin capacidad de renovarse, interviniendo en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide, teniendo como función el control del remodelado óseo hasta el estadio final (Lanyon, 1993). Otra de las células que podemos encontrar son los osteoclastos, ricos en mitocondrias, y encargados de la reabsorción (Mundy, 1993). La regulación de los osteoclastos se basa en tres moléculas esenciales: osteoprotegerina (OPG), proteína soluble sintetizada por osteoblastos y preosteoblastos, RANKL (situado en la superficie de osteoblastos y preosteoblastos), citoquina de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y RANK (situado en la membrana de preosteoclastos y osteoclastos). Al interactuar estos dos últimos, producen una actividad y diferenciación osteoclástica, aumentando la reabsorción, asimismo la OPG inhibe los efectos del RANKL (Simonet et al., 1997).

La matriz ósea presenta una parte orgánica e inorgánica; la parte orgánica está formada fundamentalmente por proteínas, teniendo en mayor porcentaje el colágeno, sobretodo el tipo I (Gehron et al., 1993). Otras de las proteínas que destacan son los proteoglicanos, osteocalcina, glicoproteínas (osteonectina, fosfatasa alcalina), proteínas provenientes del plasma (albúmina) y factores de crecimiento. Por otro lado, la parte inorgánica está formada por cristales de hidroxiapatita, alto en calcio y fósforo (Fernández et al., 2006).

La reparación es el reemplazo de las células o tejidos dañados; esta puede ser por células similares o diferentes a las perdidas, obteniendo así una réplica de la estructura original (Takashima et al., 2007). La reparación como tal implica dos procesos diferentes: la regeneración, el cual es la sustitución del tejido dañado por células del mismo tipo, y la cicatrización, siendo el reemplazo del tejido dañado por tejido conjuntivo, donde se genera una respuesta local con una serie de eventos celulares, vasculares y bioquímicos que se realizan en cadena, a través del tiempo hasta devolver la continuidad del tejido (Carvalho et al., 2004; Resnik y Misch, 2018).

La reparación del tejido óseo se da de manera paralela a la cicatrización de los tejidos blandos, ambos tipos de tejidos se someten a las tres fases que se dan durante una cicatrización normal (inflamación, fibroblástica y remodelación), pero su diferencia es la participación de los osteoblastos y osteoclastos en la reconstrucción y remodelación del tejido óseo dañado. Se tiene entendido que el posible origen de las células osteogénicas es el periostio, endostio y las células mesenquimatosas pluripotenciales circulantes (Jilka, 2003). Al llenarse el sitio de la lesión con un coagulo, este empieza a ser invadido por los abundantes fibroblastos y capilares que se encuentran en el tejido conjuntivo circundante, para luego formarse un tejido de granulación. Al transcurrir 48 horas posterior a la lesión, se produce un aumento de la actividad mitótica de la capa osteogena del periostio, endostio, y células indiferenciadas de la médula ósea, dándose en consecuencia la formación de células osteoprogenitoras. Ubicándose en la

proximidad de los capilares, la capa más profunda de las células osteoprogenitoras proliferativas del periostio, se diferencian en osteoblastos, para iniciar la construcción de un collar de hueso que circunda el sitio de lesión (Gartner y Hiatt, 2010). Luego derivados de las células hematológicas, aparecen los osteoclastos reabsorbiendo el hueso necrótico, mientras que los osteoblastos depositan la sustancia osteoide, que suele calcificarse al mantenerse inmóvil en el proceso de la curación (Jilka, 2003). Es así que, por formación intramembranosa, se construye contra el hueso lesionado el primer hueso, adhiriéndose nuevas trabéculas óseas (Gartner y Hiatt, 2010).

En el proceso de la reparación, la inflamación es la primera etapa, siendo una respuesta humoral y celular rápida, produciéndose una cascada de citocinas. Se sintetizan en respuesta a estímulos inflamatorios y suelen actuar a nivel local, incluso como factores de crecimiento. Por la activación de los macrófagos y de los elementos bacterianos, se generan en conjunto el complemento, las cininas, la coagulación, y la cascada fibrinolítica. Es así como el proceso inflamatorio se da en eventos secuenciales, iniciando con la vasodilatación, el incremento de la permeabilidad vascular, activación y adhesión celular, y finalmente la coagulación (Beltrán y Martínez, 2009). La respuesta inflamatoria comienza inmediatamente después de la lesión, y puede tener una duración de hasta 5 días; este inicia con la vasoconstricción, permitiendo que se forme un coagulo de sangre, luego las células inflamatorias y fagocíticas son atraídas al sitio de la herida para disminuir los desechos y bacterias (Bagheri et al., 2012).

Las citocinas, también llamadas citoquinas, son proteínas que funcionan como mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria, interviniendo en la transmisión de la información de una célula a otra. Al unirse las citosinas con los receptores específicos de sus células blancas, provocan en estas ciertas modificaciones que a su vez generan la síntesis y liberación de mediadores secundarios, como los metabolitos del ácido araquidónico u óxido nítrico. Entre las principales citosinas podemos encontrar el factor de necrosis tumoral (TNF-

α), las interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones; mientras que los efectores celulares de la respuesta inflamatoria con los polimorfonucleares, macrófagos y las células endoteliales. La agregación de leucocitos con liberación de mediadores en la microcirculación es llevada a cabo por la activación leucocitaria. Por otro lado, mientras se activan las células endoteliales expuestas, comienza la expresión de las moléculas de adhesión y de los receptores ubicados en su superficie, favoreciendo el tránsito de los polimorfonucleares hacia los tejidos lesionados, actuando de manera conjunta con la síntesis y secreción tanto de las citosinas, como de otros mediadores: eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. La acción conjunta de las células endoteliales activadas y el aumento de las citocinas en el tejido lesionado, activan la cascada de la coagulación (Beltrán y Martínez, 2009).

Mecanismos implicados en la remodelación

Ante algún estímulo, como lo es una lesión, mediadores celulares como los factores de crecimiento sintetizados por una gran cantidad de células. Estos actúan como señales intercelulares implicados en la reparación del tejido dañado. Los factores de crecimiento son polipéptidos producidos por las propias células óseas o de los tejidos externos, que actúa como reguladores y moduladores de la función de distintos tipos de células, especialmente los de crecimiento, proliferación y diferenciación (Fernández et al., 2006). Los factores de crecimiento actúan como ligandos, uniéndose a receptores específicos, y estos a su vez transmiten señales a las células diana; estas señales estimulan la transcripción de genes que controlan la entrada y progresión dentro del ciclo celular (Kumar et al., 2010). Entre los principales factores de crecimiento tenemos:

- Factor de crecimiento análogo a la insulina I y II (ICF-I y II): polipeptidos semejantes a la insulina, pero sintetizados de manera conjunta por el hígado y los osteoblastos; ambos se encuentran en la matriz osteoide a una mayor concentración (Cohick y Clemmons,

1993). Estos factores de crecimiento aumentan el número de osteoblastos y a su vez son más eficientes, favoreciendo la síntesis de colágeno; otras de las funciones que cumple este factor de crecimiento es el papel de mediadores en la interacción osteoblasto-osteoclasto, interviniendo de manera activa en el proceso del remodelado óseo (Hill et al., 1995).

- Factor de crecimiento transformante β (TCF- β): son una superfamilia, que juega un papel central en la homeostasis ósea mediante la inducción del reclutamiento y proliferación de osteoblastos (Tim et al., 2015), siendo un gran estímulo para la formación ósea, potenciando la síntesis de la matriz osteoide e inhibiendo la síntesis de proteasas. Asimismo, reduce la formación y diferenciación de los osteoclastos, así como la actividad de osteoclastos maduros y la estimulación de su apoptosis (Baylink et al., 1993).

- Proteínas morfogenéticas óseas (BMPs): están incluidas dentro de la superfamilia de TGF- β , y este último induce su formación (Chen et al., 2014). Según Yamaguchi et al. (2000) las BMPs están constituidas por un grupo de proteínas, capaces de convertir el tejido conectivo por tejido óseo, pudiendo ser consideradas osteoinductivas. Las BMPs se encuentran en abundancia en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartilago.

- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP): producido por macrófagos, células endoteliales, musculares lisas y neoplásicas (Ross et al., 1986); estimula la síntesis proteica realizada por los osteoblastos, así mismo condiciona la proliferación de los fibroblastos, la neovascularización y la síntesis de colágeno, por lo cual favorece a la cicatrización (Fernández et al., 2006).

- Factor de crecimiento fibroblástico (FCF): anabolizante óseo, siendo mitógeno de los osteoblastos, las células endoteliales vasculares, y los fibroblastos (Marie, 2003). El FCF-2 es sintetizado por las células osteoblásticas, para luego ser almacenadas en la matriz extracelular (Boden, 2005).

- Factor de crecimiento epidérmico (FCE): estimulan la división de los fibroblastos y células epiteliales. FCE es producida por queratinocitos, macrófagos, entre otras células inflamatorias. Respecto al hueso podría tener un doble accionar el de formar y destruir (Carpenter y Cohen, 1990).

- Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV): induce la formación de nuevos vasos y la proliferación endotelial vascular. El incremento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación en el tejido dañado también son producidos gracias a este factor. El FCEV es un factor clave para el desarrollo de las primeras etapas de la reparación ósea en fracturas, regeneración ósea y tumores (Fernández et al., 2006).

- Factor de necrosis tumoral (TNF- α): estimulan la reabsorción ósea y relacionándolo así con la pérdida ósea que se presenta en algunas enfermedades como la artritis y la enfermedad periodontal (Fernández et al., 2006).

Marcadores bioquímicos óseos

Ante la actividad de las células óseas se secretan productos, como los marcadores bioquímicos, siendo liberadas al torrente sanguíneo, pudiendo ser determinados en sangre y/u orina. Existen marcadores de formación ósea derivados de la actividad osteoblástica, entre ellos encontramos la fosfatasa alcalina, osteocalcina y procolágeno tipo I (PICP); y los marcadores de resorción derivados de la actividad osteoclástica como hidroxiprolinuria y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (Muñoz et al., 2000).

Los marcadores de la formación ósea se originan de las enzimas propias del osteoblasto, de proteínas derivadas del colágeno tipo y de otras proteínas no colágenas (Reynaga y Zeni, 2009):

- Fosfatasa alcalina: glicoproteína tetramétrica que en suero circula como un dímero, que presenta dos sitios simétricos, teniendo una actividad que comprende varias isoformas, que se originan de diferentes tejidos como el hueso. La fosfatasa alcalina ósea corresponde al 40%

de la fosfatasa alcalina total. Los osteoblastos maduros y sus precursores sintetizan la isoforma ósea, formando un rol importante en la iniciación de la mineralización ósea (Reynaga y Zeni, 2009). Por lo tanto, sus concentraciones séricas se encuentran elevadas en aquellos trastornos metabólicos que se dan junto con el aumento del remodelado óseo (Muñoz et al., 2000).

- Osteocalcina: proteína ósea no colágena más abundante e importante de la matriz ósea, es producida por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos hipertróficos. La resorción ósea no tiene relación con la osteocalcina, pero sí con la fase de la formación ósea (Muñoz et al., 2000).

- Procolágeno tipo I (PICP): los propeptidos de procolágeno derivan del colágeno tipo I. El hueso es el tejido que presenta mayor remodelamiento, por ende, la actividad global de la formación ósea es reflejada por sus propeptidos, aunque el colágeno tipo I no es específico para este tejido (Reynaga y Zeni, 2009).

Cicatrización de las heridas

Ante una lesión se pierde la continuidad del tejido, por lo cual se genera una respuesta local con una serie de eventos celulares, vasculares y bioquímicos que se realizan en cadena, a través del tiempo hasta devolver la continuidad del tejido, denominado proceso de cicatrización (Resnik y Misch, 2018).

Tipos de cicatrización. Los términos utilizados por los clínicos para describir los métodos básicos de cicatrización son primera, segunda y tercera intención, teniendo características particulares que los diferencian entre sí.

Cicatrización por primera intención; cuando la herida presenta los bordes en contacto, estando suturada o no. Se colocan en la posición anatómica exacta a los bordes de la herida donde no se ha dado una pérdida de tejido (Quiroz, 2013). Las características más resaltantes son la pérdida de poca cantidad de tejido, escaso exudado, mínima cantidad de tejido de

granulación, cicatrización por contacto de los bordes, a un menor tiempo, sin retracción de la herida y cicatriz normal (Beltrán y Martínez, 2009).

Cicatrización por segunda intención; según Beltrán y Martínez (2009), ocurre cuando los bordes de la herida no se han puesto en contacto y después de la reparación, sigue existiendo una separación o implica que hay una pérdida de tejido que impide que se reaproximen. Se caracteriza por presentar un proceso de cicatrización concéntrica (de bordes a centro); iniciando con fenómenos primarios de exudación, autólisis, reabsorción y limpieza. Se produce la formación del tejido de granulación y neoformación vascular, gracias a la actividad fibroblástica. Este tipo de cicatrización se da con la pérdida de mucho tejido, mayor exudado y restos necróticos, mayor tejido de granulación, con una gran retracción de la herida, terminando con una cicatriz gruesa y en muchas ocasiones totalmente deformada, Algunos ejemplos son el alveolo post extracción, quemaduras, fracturas mal consolidadas, lesiones infectadas, etc.

Cicatrización por tercera intención; se da para heridas muy contaminadas o tejidos muy traumatizados, es llamado también cierre primario retrasado ya que permite que la herida se granule en un periodo corto, ya que se realiza un aseo de la lesión y se reaproxima los bordes manualmente o con otras técnicas. La cicatrización también se da con el uso de injertos tisulares para cubrir heridas de amplia extensión y salvar el espacio entre sus bordes (Hupp, 2014).

Etapas de la cicatrización

Fase inflamatoria. Sucede segundos después de ocurrido la lesión como una respuesta rápida e inmediata del organismo. Su periodo es de 3 a 5 días, iniciando con la vasoconstricción (hemostasia inicial), seguida por la formación de un coágulo de sangre. La cascada de la coagulación y las plaquetas generan un coagulo de fibrina dentro de la luz del vaso, proporcionando una matriz provisional para la migración de células (Le y Brown, 2012).

Las plaquetas también liberan interleucinas y factor de crecimiento tales como PCDF, TCF- β y ECF. Estos factores también sirven como quimioatrayentes cuando se libera en el torrente sanguíneo, dándose el reclutamiento de monocitos y neutrófilos; este último es una de las primeras células en aparecer, teniendo a las 24 horas su pico más alto (fase inflamatoria temprana). Los monocitos siguen y se concentran en el sitio de inflamación dentro de 2 a 3 días, transformándose en macrófagos, que participan en la fagocitosis microbiana, estimulan la producción de colágeno, liberan factor de crecimiento y sustancias quimiotácticas adicionales que reclutan fibroblastos. Así se inicia la transición a la fase proliferativa (Ulma et al., 2013)

Fase fibroblástica o proliferación. según Ulma et al. (2013) esta fase se da entre el 3 a 5 día después y puede durar de 2 a 3 semanas. Las células epiteliales de la herida inician su actividad mitótica y migran a través de los bordes, en respuesta a la liberación de factor de crecimiento, llegando al tercer día, siendo su pico más alto en una semana. Los fibroblastos secretores de colágeno tipo III en pequeñas cantidades al inicio; contribuyen al crecimiento capilar (angiogénesis) y la formación del tejido de granulación. La producción de fibrina por los fibroblastos, aumenta la resistencia de la herida de 2 a 3 semanas después, formando un tejido de granulación y neovasculatura, como ya se mencionó, el aumento del flujo sanguíneo aporta células y diversos factores para inducir la fibrinólisis a medida que la red de fibrina continúa madurando (Bagheri et al., 2012). El tejido de granulación, en donde los fibroblastos crecen y forman una nueva matriz extracelular, secretando colágeno y fibronectina, la cual es una proteína que ayuda a estabilizar la fibrina y guiar a los macrófagos para la fagocitosis (Resnik y Misch, 2018).

Como se ha mencionado, en este periodo es importante la presencia de factores de diferenciación, como las proteínas morfogenéticas BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6 y BMP-7, relacionadas con la angiogénesis y la diferenciación celular. Estas proteínas, en conjunto con TCF- β , FCF (factor de crecimiento fibroblástico), VECF (factor de crecimiento endotelial

vascular) y PDCF van a constituir un equipo de señales paracrinas y autocrinas, que al ser producidas permiten la reparación ósea entre la 6 y 8 semana de producida la lesión (Navarro, 2008).

Fase de remodelado o maduración. siendo el último estadio, empieza luego de la 3 semana y dura de 6 a 12 meses. Es el final de la reparación, se distingue por un continuo recambio de las fibras de colágeno, el colágeno tipo I sustituye al colágeno tipo III. La deposición de colágeno aumenta sobre una matriz más organizada y el entrecruzamiento del colágeno aumentando la resistencia a la tracción gradualmente a medida que las fibras de colágeno se alinean hasta por un año. Debido a que metabolismo de la lesión se reduce, la vascularización y la actividad celular también lo hace (Shetty y Schwartz, 2006), ocasionando que el eritema de la herida se atenúe. En la zona cicatrizal se produce una reducción de la flexibilidad, debido a que, durante el proceso de la cicatrización, la elastina del tejido cutáneo y los ligamentos sanos no son reemplazados (Hupp et al., 2010).

En el sitio de la lesión se da el aumento de los osteoblastos y osteoclastos producidos por células mesenquimales y células de la inflamación respectivamente aumentan en sitio de la lesión. Los osteoclastos excavan el hueso a través de la digestión proteolítica, mientras que los osteoblastos activos se mueven, secretando tejido osteoide y rellenando la cavidad. Posterior a las dos semanas, los osteoclastos llegan al final de su vida útil muriendo y siendo eliminados por fagocitosis, sin embargo, más de la mitad de los osteoblastos de remodelación mueren durante los 3 meses y el resto quedan sumergidos dentro de la matriz mineralizada como osteocitos (Ward et al., 2004).

Según Resnik y Misch (2018), el tiempo de reparación es específico para cada tejido: el epitelio cicatriza 0.5 a 1 mm al día (tras una demora de 12 horas), el tejido conjuntivo a 0.5 mm al día, el hueso a 50 mm al día y 1.5 mm al mes, el colgajo mucoperióstico se adhiere al hueso por un coágulo de fibrina.

Cicatrización post exodoncia

Las raíces dentarias se alojan en cavidades cónicas denominadas alveolos dentarios. El diente y el hueso que lo rodea se desarrollan de manera paralela y adquieren su estructura definitiva cuando los dientes terminan su erupción, para sostenerlo mientras trabaja, para luego desaparecer con él, ya que termina atrofiándose cuando el diente es extraído (Gómez de Ferraris y Campos, 2002).

Posterior a una extracción dentaria, se produce la reparación de los tejidos, ocurriendo distintos eventos, como la formación y maduración del coágulo sanguíneo, infiltración de fibroblastos para reemplazar el coágulo y eventualmente el establecimiento de una matriz provisional que se sustituye por tejido óseo recién formado, luego por el hueso lamelar y la medula ósea ML (Piaggio y Sacsquispe, 2008). La osteogénesis y la angiogénesis están relacionados y procesos estrictamente regulados e implicados en el crecimiento, reparación y remodelación ósea. El coágulo contiene plaquetas dentro de las redes de fibrina, diversas proteínas de la matriz extracelular, y factores de crecimiento que proporcionan señales de iniciación para la reparación (Park et al., 2013).

La extracción del diente como ya lo mencionamos pone en marcha la misma secuencia que esta presenta en una herida de tejidos blandos. Los alveolos cicatrizan por segunda intención, ya que requiere de mucho tiempo para que cicatrice y llegue al punto de ser difícil de diferenciarlo con el hueso que lo rodea. Luego de la extracción, el alveolo queda constituido por hueso cortical, restos del ligamento periodontal desgarrado, junto con ribete de epitelio oral en la porción coronal. El alveolo comienza a llenarse con sangre, y luego de las 24 a 48 primeras horas se coagula, gracias a la congestión y la dilatación de los vasos. Es así como en la primera semana se da inicio a la fase inflamatoria, donde el alveolo es penetrado por los leucocitos, los cuales eliminan las bacterias y comienzan a retirar los desechos, como fragmentos óseos. De manera simultánea con el crecimiento de los fibroblastos comienza la fase fibroblástica o

proliferativa, dándose la migración del epitelio por la pared del alveolo hasta que se contacte con el epitelio del otro extremo o que tenga una conexión con el lecho del tejido de granulación por debajo el coagulo. A lo largo de la cresta alveolar, los osteoclastos se van acumulando, preparándose para la reabsorción crestal activa, procediendo la angiogénesis en los restos del ligamento periodontal. Durante la segunda semana se tiene rellenando toda la cavidad por una gran cantidad de tejido de granulación; mientras tanto el depósito osteoide se va dando a lo largo del hueso alveolar. Para la tercera y cuarta semana, todos los fenómenos ya mencionados siguen ocurriendo, de modo que, para este momento, la superficie de la herida está completamente reepitelializada en la mayoría de los alveolos. Sigue la reabsorción del hueso cortical desde las paredes del alveolo y la cresta, depositándose de manera simultánea nuevo hueso trabecular, hasta pasado los 4 a 6 meses (Hupp, 2014).

Se ha establecido distintas clasificaciones para describir el proceso de cicatrización de los alveolos post exodoncia. Amler (1969), describe por primera vez este proceso en cinco estadios:

- Estadio I: formación del coagulo, produciéndose la hemostasia.
- Estadio II: formación del tejido de granulación en el 4 y 5 día, inicio del angiogénesis.
- Estadio III: reemplazo del tejido de granulación por el tejido conectivo y recubrimiento epitelial.
- Estadio IV: inicio de la calcificación de tejido osteoide, desde la base hacia la periferia del alveolo. Máxima actividad osteoblástica y proliferativa a la 4 y 6 semana.
- Estadio V: completa epitelización del alveolo, y a las 16 semanas se tiene un relleno óseo.

Existe diversa información acerca de los periodos de la reparación ósea post extracción; según Soares et al. (2021), en condiciones normales, el proceso de la reparación ósea a los 2

días va a presentar un aumento de la actividad osteoblástica, formándose rápidamente tejido óseo inmaduro, matriz orgánica; seguido por el depósito de sales de calcio, siendo completamente llenados por hueso compacto después de 4 semanas; mientras que para Cohen y Cohen – Lévy (2014), a los 7 días se forma una matriz provisional de células mesenquimales organizadas, teniendo dentro fibras colágenas y vasos sanguíneos, al finalizar la semana se da inicio a la mineralización.

Las trabecular de hueso nuevo se extienden desde el hueso viejo de las paredes del alveolo hacia el centro de la herida, asociado con vasos sanguíneos neoformados. El hueso restringe la presencia progresiva de la matriz provisional al centro del alveolo. Entre las 2 a 4 semanas se observan todavía eritrocitos, tejido de granulación y la matriz provisional, siendo este último el 50% del tejido que lleva el alveolo; mientras que, de 6 a 8 semanas, el tejido de granulación es reemplazado por matriz provisional y tejido óseo, teniendo en su porción marginal islas de tejido óseo inmaduro en un 35% (Farina y Trombelli, 2012).

Por otro lado, es necesario recalcar, que la cicatrización post extracción no conserva la anatomía original del hueso. Al extraerse los dientes, el hueso alveolar va desapareciendo: por resorción se da la pérdida de los rebordes alveolares, quedando un tejido de volumen reducido, para que luego se integre a la región basal de los maxilares, cambiando así de forma (Gómez y Campos, 2002).

Complicaciones en la cicatrización post extracción

En el proceso de la cicatrización post extracción suelen presentarse ciertas complicaciones que generan una cicatrización anómala. Las complicaciones infecciones son una de las más comunes, causadas por una colonización bacteriana del coágulo, evitando que este se produzca. La relación que existe entre el trauma operatorio y la infección también ha sido demostrada, atribuyéndosela a la exposición excesiva del hueso o fresado sin irrigación durante la cirugía. Sin embargo, existen otros factores que aumentan la frecuencia de las

infecciones como la edad, el sexo femenino se ve afectado por infecciones con más frecuencia que el sexo masculino y pacientes con hábitos nocivos como los fumadores. Existen otro tipo de complicaciones relacionado con la toma de medicamentos específicos que van a alterar una de las fases de la cicatrización tales como: los corticoides relacionado con su acción antiinflamatoria, y la acción inhibidora de la proliferación fibroblástica, síntesis de colágeno y epitelización. Por último, vamos a encontrar complicaciones relaciona a pacientes con alguna condición patológica como la diabetes tipo 2 (modificaciones en ciertos mediadores), pacientes con inmunodeficiencia por cáncer o que están tomando inmunosupresores, casi siempre presentan una cicatrización defectuosa (Cohen y Cohen - Lévy, 2014).

Láser

Generalidades. La palabra láser es la abreviatura de “Ligth Amplification by Estimulated Emission of Radiation”, traducida al español como amplificación de luz por emisión estimulada de radiación. Siendo una fuente de luz, el láser genera un haz monocromático y coherente de luz de baja divergencia, utilizando el fenómeno físico de la emisión estimulada (Heiskanen y Hamblin, 2018).

La curiosidad que ha tenido la humanidad por la luz y sus distintas aplicaciones en el ámbito tanto de la medicina, como de la odontología. Newton inició con las observaciones y la identificación del "espectro" de la luz en el siglo XVII, posteriormente en el año 1917 con la teoría de la relatividad postulada por Einstein se continuaron con las investigaciones y con ello el uso de la luz láser; dicha teoría sentó las bases para el fenómeno de la “emisión estimulada” de radiación electromagnética o comúnmente llamada luz, una característica de la piedra que emite el rayo láser, viéndose agravada su emisión en circunstancias donde los átomos en una liberación del estado excitado, almacenan fotones, cuando es chocado con otro fotón a una longitud de onda correcta. En base a todo lo mencionado, en 1960 el físico Theodore H. Maiman inventa el láser de rubí, siendo el primer láser creado (Hochman, 2018).

En el intento de seguir explorando los distintos usos del láser, los investigadores comenzaron a aplicar esta tecnología como tratamiento en el área médica y dental. Es así como en 1966, Endre Mester con su experimento sobre la aceleración de la regeneración del cabello en los lomos afeitados de las ratas, inició la investigación de las propiedades curativas del láser, dando paso a la terapia láser (Mester et al., 1968).

Data de la antigüedad el uso de la luz en el ámbito medicinal con fines tanto terapéuticos como de diagnóstico. La luz permitió a los primeros médicos hallazgos desde lo más básico como la observación del color de la piel o la inspección de las heridas, hasta los más complejos como la elección de un adecuado tratamiento (Sulewski, 2016). La ciencia da pasos agigantados, y el láser no ha sido ajeno a esto, debido a los constantes estudios que se está dando en este campo, generando a su vez una extensión de sus aplicaciones clínicas.

La luz, puede ser definida como la transmisión de energía de un punto a otro, propagándose por el espacio abierto a una alta velocidad, siendo totalmente independiente al medio de transmisión, que puede ser en el vacío o en aquellos espacios que contienen materia (gases, líquidos o sólidos) (Genovese, 2000). Como ya se ha definido la luz esta descrita como una emisión electromagnética, estas son conocidas de manera general como radiaciones u ondas electromagnéticas, contenidas en una banda y subdivididas de acuerdo con algunas características físicas que puedan presentar. Las emisiones están organizadas en un espectro de radiaciones electromagnéticas, en relación a su longitud de onda. Es así como encontramos las radiaciones infrarrojas, visibles, ultravioletas, ionizantes, entre otros; Por encima del rango de emisiones que llamamos visible (400 a 700 nm), encontramos el infrarrojo que va desde 700 a 1000 nm, este es el responsable del calentamiento que observamos en la luz generado por aparatos como los láseres para el uso médico y odontológico, que generalmente llamamos calor.

Existe una variedad de láseres, de los cuales algunos tienen aplicaciones en la odontología. Si bien los láseres pueden clasificarse desde diferentes puntos de vista, la diferenciación de los láseres más tomada en la actualidad se efectúa en base a su efecto en: 1) quirúrgicos, aquellos que tienen la capacidad de producir un efecto físico visible a una potencia mayor de 1W produciendo un efecto térmico y dando como resultado corte, coagulación y vaporización de tejidos; 2) terapéuticos, aquellos que carecen del efecto térmico, ya que la potencia que utilizan es menor (1mW a 1W) y la superficie en la que actúan es mayor, de este modo el calor se disipa, dando lugar a la analgesia, antiinflamación y bioestimulación en los tejidos dañados. Dentro de éste último, podemos encontrar: HeNe (helio y neón) a una longitud de onda de 633 nm y los láseres de diodo semiconductores como el de AsGa (arseniuro de galio) a una longitud de onda de 830 – 904 nm y AsGaAl (arseniuro de galio y aluminio) a una longitud de onda de 620 – 830 nm, este último se divide en rojo e infrarrojo (Gay y Berini, 2015).

Haciendo referencia a este último, se ha demostrado que mejora la reparación de los tejidos, reducen el dolor y la inflamación; sin elevar la temperatura en el tejido, se va graduando la conducta celular, a esto se le llama fotobiomodulación.

Fundamentos del láser. El láser no es más que luz, por lo tanto, cuando la radiación electromagnética interactúa con los tejidos biológicos, suceden fenómenos como: reflexión, refracción, absorción, dispersión y transmisión; cabe resaltar que el tipo de tejido y la longitud de onda incidente determinan qué fenómeno es predominante. La reflexión está definida como la radiación electromagnética que incide en una superficie y volviendo al medio de origen, esta va de la mano con la refracción la cual ocurre cuando una superficie separa dos medios con índices de refracción diferentes. Cuando la onda electromagnética no regresa a la superficie en la que incide ni se propaga en el medio, ocurre la absorción, para que luego la luz se disperse

cuando se refleje en las partículas del interior del tejido, y atravesando el estrato siguiente mediante una transmisión (Thaís et al., 2012).

La luz láser se distingue de otras fuentes luminosas por sus propiedades especiales: monocromaticidad, en donde la emisión de fotones se da con una misma longitud de onda, color y frecuencia, por lo tanto, es una luz pura; la coherencia, propiedad que la distingue de otras formas de luz, esto sucede gracias a la emisión estimulada que genera fotones coherentes cuyas energías se suman y viajan a la misma dirección, trasladándose por fases a un tiempo y espacio. Otra de las propiedades es la colimación, la luz láser es unidireccional, por ser paralela al eje del tubo produciendo esta energía, el rayo láser posee una muy pequeña divergencia, es decir, el haz de fotones es colimado (paralelo); consiguiendo gracias a esta divergencia, la concentración de toda la energía láser de manera precisa y en un solo punto, a través de un sistema de lentes, teniendo como resultado un mayor brillo y energía (Genovese, 2000); por último tenemos la variabilidad de la potencia, donde se tiene que para una misma longitud de onda es probable obtener distintas potencias de salida para un equipo. Por ejemplo, si un equipo que emiten luz roja, encontrándose dentro del espectro de luz visible, entonces la potencia puede ser de 10mW hasta 100mW (Thaís et al., 2012).

Todo laser posee principios fundamentales como una potencia propia denominada fuerza, la potencia combinada con el tiempo de aplicación, que se expresa en segundos, dando como resultado la cantidad de energía. Sin embargo, la medida más importante es la densidad de energía, la cual está determinada por la energía aplicada y el tiempo respecto al área aplicada. La densidad de energía es la medida que determina los parámetros de uso del láser, para su interacción con los tejidos (Maggioni et al., 2010).

Dentro del láser se lleva a cabo un proceso para la emisión de la luz, en la parte central del láser, podemos encontrar tres componentes: medio activo, mecanismo de bombeo y resonador óptico (Coluzzi et al., 2016). El medio activo está compuesto por una sustancia

(gaseosa, líquida, sólidas), que generan luz cuando se excitan mediante una fuente de energía externa, a este proceso se le denomina bombeo, transformando el medio activo en un medio amplificador de radiación, dándose la absorción de la energía bombeada por los electrones de la capa de valencia del medio, terminando en un nivel de energía más externo. Dicho nivel de energía queda más distante a la influencia del núcleo, por lo tanto, terminando siendo mayor su nivel de energía. Al caer el primer electrón, retorna al nivel de menor energía, liberando con ello un fotón. Todo este proceso genera un tipo de cascada, con un crecimiento de progresión geométrica, que solo es el resultado de la emisión estimulada de radiación (Bagnato, 2001). El medio activo está contenido en un depósito denominado resonador óptico, en donde existen espejos, esto asegurara que la radiación sea amplificada.

Fotobiomodulación. Las interacciones fotoquímicas que se realiza en el tejido debido a la absorción de energía emitida por el láser, han sido nombradas de distintas maneras, tales como “láser frío”, “terapia láser de bajo nivel”, “fototerapia”, “terapia de luz de bajo nivel”, “láser terapéutico”, “bioestimulación”; aunque el actual y mejor término es “fotobiomodulación” (Hochman, 2018).

La fotobiomodulación es la acción en la cual son acelerados los eventos bioquímicos y celulares que tienen como fin el restablecimiento del tejido dañado; en donde la luz de la presencia de moléculas receptoras (cromóforos), capaces de interactuar con las longitudes de onda específicas dando origen a la cascada de eventos ya mencionados. El objetivo de la fotobiomodulación es la de dirigir los procesos reparadores hacia la resolución adecuada (Maggioni et al., 2010).

Según Genovese (2000), los efectos biológicos provocados por fotobiomodulación en los tejidos se componen de energía de la luz, que se deposita en los tejidos dañados, para luego convertirse en energía vital, produciendo efectos primarios, efectos secundarios y efectos terapéuticos. Es así como la fotobiomodulación se ha ido empleada en la odontología desde

hace muchos años para distintas situaciones como la reducción del proceso inflamatorio, la aceleración de la cicatrización de heridas, el tratamiento del dolor y reparación de los tejidos (Liang et al., 2016; Noda et al., 2016). La fotobiomodulación podría mejorar la osteoproliferación y la osteoinducción (Amaroli et al., 2020), acelerando la regeneración ósea, debido al aumento de la actividad mitótica de las células y cambios de densidad capilar aumentando la microcirculación local y aumentar la síntesis de colágeno principalmente (Soares et al., 2021). El hueso nuevo se forma en los bordes del defecto, con áreas de matriz osteoide, donde abundan los osteoblastos. La fotobiomodulación va a promover la secreción de los factores de crecimiento durante el proceso de la cicatrización ósea (Nica et al., 2019).

La fotobiomodulación se da por la irradiación del láser de baja intensidad sobre los tejidos biológicos con fines terapéuticos obteniendo efectos térmicos mínimos (Solmaz et al., 2017).

Como ya se ha mencionado, entre los láseres de baja intensidad tenemos al láser terapéutico diodo semiconductor arseniato de galio y aluminio (AsGaAl), con una longitud de onda que va desde el rojo hasta el infrarrojo próximo (620 a 830 nm). La adición de aluminio (Al) a este láser semiconductor, permite su ubicación dentro del espectro de la luz visible en la franja del rojo. Por otro lado, el láser semiconductor puede emitir potencias que varían de 10 a 100 W; en algunos láseres diodo, para poder emplearse la modalidad terapéutica, es necesario un régimen pulsado, determinando una potencia media reducida en algunos, expresada en mW. La aplicación terapéutica del láser de AsGaAl está dada para lesiones de mayor profundidad, siendo una buena alternativa para el tratamiento de la regeneración (Genovese, 2000); pero los efectos de la fotobiomodulación producidos por estos láseres, se dan utilizando diferentes parámetros, tales como la energía, frecuencia, potencia y tiempo de irradiación; y la longitud de onda es decisivo para el efecto biológico, ya que determina su absorción e interacción en el

tejido (Kreisler et al., 2001), de este último depende la capa de tejido que puede alcanzar la luz del láser.

El nivel alto del coeficiente de absorción de las radiaciones ubicadas en la región infrarrojo mediano, genera una absorción superficial (Karu, 1985); no se ha demostrado ningún efecto de fotobiomodulación en modelos humanos y animales, utilizaron longitudes de onda por debajo de 800 nm. Las longitudes de onda en el rango de 800 a 980 nm permiten una mejor penetración de los tejidos, alcanzando, pudiendo alcanzar un objetivo de terapia más profundo, como el hueso (Amaroli et al., 2020). Cuando se utiliza un láser de baja intensidad, las bajas longitudes de onda activan la cadena respiratoria celular por medio de la excitación electrónica de las moléculas, mientras que, a altas longitudes de onda, la excitación se da por la membrana celular.

Los parámetros óptimos para el tratamiento aún tienen que identificarse, es por esta razón, que se ejecuta un cálculo, determinando la dosis adecuada para la zona a tratar, encontrando la dosificación óptima para el paciente (Hochman, 2018), a este conjunto de maniobras y tácticas se le denomina dosimetría.

La fluencia (densidad de energía), como ya se ha mencionado, varía según el tipo de tejido, perfil del paciente y lesión, por ende, se tiene que la fluencia es la manera en la que se deposita la dosis de energía necesaria en una sesión para obtener el efecto deseado. Por lo tanto, se define la fluencia como el producto de la potencia (W), por el tiempo de la sesión (seg.), sobre el área de la sección transversal del haz láser (cm²); obteniendo la densidad de energía expresada joule por centímetro cuadrado (J/cm²). (Amaroli et al., 2020).

La energía es otro de los parámetros importantes en la aplicación del láser, que representa la cantidad de luz depositada en el tejido, definiéndose como la multiplicación de la potencia por el tiempo de exposición, obteniéndose un resultado que se expresa en Joule (J) (Maggioni et al., 2010). Sin embargo, se ha demostrado que no hay necesariamente

reciprocidad entre ellos y los efectos esperados. Si la potencia se duplica y el tiempo se reduce a la mitad, entonces es exactamente la misma energía entregada, pero a menudo se observa una respuesta biológica diferente (Amaroli et al., 2020).

La dosis de energía recomendada es de 1J por punto de aplicación con una fluencia de 40J/cm²; según NUPEN (Núcleo de Investigación y Enseñanza de Fototerapia en las Ciencias de Salud) se recomienda mayor número de sesiones entre 3,2 a 4,3 J por punto de aplicación con fluencias entre 90 y 120 J/cm². Para Lizarelli (2010), se puede usar 0.8 J de energía (40 mW en 20s).

En trabajos actuales indican que se debe considerar solo la energía, la cual es calculada por la multiplicación de la potencia y el tiempo de exposición. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta que los parámetros más seguros para el uso del láser deben ser elegidos de acuerdo la situación clínica, la fase de la lesión, las características ópticas del tejido y el método de irradiación (Lizarelli, 2010).

Se deberá de tomar en cuenta también otros factores para la evaluación de la dosis terapéutica. El fenotipo cutáneo es uno de ellos, ya que las pieles oscuras tienden a absorber en forma excesiva las radiaciones en el campo del rojo y del infrarrojo, por lo tanto. El tiempo transcurrido entre la aparición de la patología y el inicio de la fotobiomodulación, es un factor que también desempeña un papel esencial, siendo los resultados positivos en breve tiempo si se interviene inmediatamente. Enfrentar patologías agudas más que crónicas requiere tiempos de intervenciones diferentes y se deberá esperar una reducción de la sintomatología en tiempos más prolongados en las afecciones crónicas. Otro aspecto a tomar en cuenta es la edad del paciente a fin de establecer una dosificación justa, siendo dosis inferiores a las del adulto si se trata de niños y superiores en los individuos que han superado los 65 años (Maggioni et al., 2010).

La aplicación de la energía podrá ser llevada a cabo dependiendo del área. Con el avance de los equipos, para medir la penetrabilidad de la luz en la materia y con una mejor comprensión de esta interacción, hoy sabemos que esta no es siempre el área irradiada, por lo que la forma de calcular la dosis adecuada ha cambiado. Primero necesitamos saber si la aplicación se realizará de manera puntual o en barrido. Si es puntual, se debe de conocer el área de la punta del láser activo, si es mediante barrido, el área considerada será la de la lesión que se irradiará (Lizarelli, 2010). Otro de los factores a tomar en cuenta es el número de aplicaciones; la irradiación de más de 3 aplicaciones brinda como resultado un mejor efecto en la cicatrización ósea (Amaroli et al., 2020).

Mecanismo de acción. La luz del láser interactúa con las células a una dosificación adecuada, estimulando probablemente algunas funciones de las células, como la activación de los mastocitos, producción de linfocitos, el aumento de ATP mitocondrial y la proliferación de algunas células (Uchoa et. al, 2010).

En 1989, fue sugerido que el mecanismo del láser terapéutico a nivel celular se basó en la absorción de la radiación monocromática visible e infrarrojo cercano por componentes de la cadena respiratoria celular, la cual se desarrolla en la mitocondria, organela importante para la generación de energía y metabolismo celular (Thaís et al., 2012).

Ante una lesión, el tejido tiene la necesidad de disponer de la energía suficiente para poder realizar los procesos de reparación necesarios, dicha energía es suministrada por la respiración celular; este es unos procesos catabólicos, que necesita de oxígeno, convierten moléculas de glucosa en energía en forma de Adenosin Trifosfato (ATP) y formar moléculas agua. El proceso inicia con la glucólisis, desarrollandose en el citoplasma de la célula, donde la glucosa es degradada y oxidada en ácido pirúvico, luego ingresa a la mitocondria y sufre una descarboxilación oxidativa para convertirse en acetil-CoA, e iniciar la segunda etapa que es el ciclo de Krebs, en donde libera moléculas de dióxido de carbono (CO₂), FADH₂ y NADH. En

la membrana interna de la mitocondria se produce la fosforilación oxidativa, proceso esencial para la formación de ATP, y el traspaso de electrones a una molécula de oxígeno, provenientes del NADH y FADH₂ (generados durante el ciclo de Krebs), a través de una cadena de transporte de electrones o cadena respiratoria (Maggioni et al., 2010).

Entramos a la cadena respiratoria, formada por una serie de metaloproteínas y diversas moléculas orgánicas, ligadas a la membrana interna de la mitocondria. Las moléculas transportadoras de electrones están agrupadas en grandes complejos de proteínas supramoleculares.

El complejo I o complejo NADH-deshidrogenasa, recibe electrones directamente del NADH, para transformarse en NAD⁺, liberando energía gracias a este movimiento, el complejo toma esta energía para el bombeo de los protones hacia el espacio intermembranal desde la matriz. El FADH₂, con electrones a un nivel de energía más bajo, introduce los electrones a través del complejo II o succinato deshidrogenasa, pero este último no bombea protones. Luego de los dos primeros complejos, los electrones recorren la misma ruta. El complejo I y II transfieren los electrones a la ubiquinona o coenzima Q, una enzima pequeña y móvil, la cual se traslada por la membrana, para pasar los electrones a el complejo III o citocromo c reductasa; a través de la membrana se bombea mayor cantidad de protones gracias a este movimiento, para luego transferir los electrones hacia otra enzima llamada citocromo C y este a su vez los lleva al complejo IV o citocromo c oxidasa, bombeándose protones por última vez. El complejo IV traspassa los electrones a O₂, generando dos átomos de oxígeno y se acepte los protones que se encuentran en la matriz para formar agua. Es necesario tener cuatro electrones, que reduzcan una molécula de oxígeno, para que durante el proceso se genere dos moléculas de agua.

En la membrana interna se forma una gradiente de protones por el proceso de transporte activo forma una reserva energética en miniatura. En contra de la gradiente los protones van

fluyendo, para luego volver a ingresar a la matriz por otro complejo de la membrana interna, llamado complejo V o ATP sintetasa, formando luego ATP.

La energía de los fotones que componen la luz depende de su longitud de onda; hay una transferencia de la energía de los fotones a las moléculas orgánicas específicas, llamadas cromóforos (Karu, 2010). Estos fotoreceptores pueden ser clasificados en dos grupos, los que contienen aminoácidos y ácidos nucleicos que constituyen el ADN, y los que están compuestos por proteínas que presentan un cromóforo como grupo funcional adherido como melanina, hemoglobina y citocromo c (Baxter, 1994).

El paso fundamental en fotobiomodulación deriva de la fotoestimulación de la enzima citocromo c oxidasa (complejo IV) de la cadena respiratoria mitocondrial. Con un espectro de absorción de aproximadamente 500 a 1110 nm (longitudes de onda roja e infrarroja); el objetivo principal de la radiación láser es el citocromo c oxidasa, por lo tanto, es la causa de la mayoría de los efectos biológicos (Hochman, 2018).

Estructuralmente el citocromo c oxidasa posee dos grupos hemo (citocromo a y a₃), y dos centros de cobre (Cu_A y Cu_B); la reducción del oxígeno molecular en agua, se da en el centro binuclear formado por el citocromo a₃ y el Cu_B. Por otro lado, el Cu_A es quien acepta el electrón, cediéndolo luego al citocromo a, y éste lo cede al centro binuclear. Según Karu (2010), los fotoreceptores del láser son los componentes de cobre de valencia mixta del citocromo c oxidasa.

Para Maggioni et al. (2010), el citocromo a/a₃ realiza la acción de la luz, que cataliza el último transporte de electrones, ambos citocromos están representados por proteínas que contienen un grupo ferroprotoporfirínico similar al de la hemoglobina. El láser realiza una función específica de activación sobre este por la presencia del hemo.

Muchos estudios han iluminado la capacidad de la terapia con láser para alterar la respuesta inflamatoria y han aislado algunos de los metabolitos celulares involucrados. La

investigación realizada específicamente para investigar las acciones de señalización celular ha registrado un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), adenosintrifosfato (ATP) y óxido nítrico (NO), como los principales factores que subyacen a los efectos terapéuticos del láser (Hochman, 2018).

El óxido nítrico, unida con frecuencia a sitio activo hemo-cobre del citocromo c oxidasa, puede ser fotodisociado con la aplicación del láser para aumentar el recambio metabólico. Con la respiración celular, se da la liberación de NO a los tejidos circundantes, mediando la vasodilatación, promoviendo la angiogénesis y modulando la respuesta inflamatoria e inmune (Bogdan, 2001).

La fotobiomodulación podría funcionar a través de esta fotodisociación, revirtiendo así la inhibición mitocondrial de la respiración celular debido a la unión excesiva de NO. Al ser fotodisociado el NO, de sus sitios de unión donde compite con el oxígeno, se reduce la actividad enzimática necesaria. Esto permite una entrada inmediata de oxígeno, y en consecuencia la reactivación de la respiración y la producción de ROS. El NO también puede ser liberado por fotoestimulación de otros sitios intracelulares, como la hemoglobina nitrosilada y la mioglobina (De Freitas y Hamblin, 2017).

Aceleración de la fosforilación oxidativa por la fotobiomodulación, genera la liberación de electrones adicionales, siendo aceptados luego por el oxígeno para la producción de ROS, incluyendo superóxido y peróxido. Con las dosis adecuadas se puede activar principalmente enzimas antioxidantes beneficiosas (superóxido dismutasa, catalasa) en lugar de iniciar la cadena apoptótica (Turrens, 2003).

Existe una estrecha relación entre la liberación de ROS y la señalización de Ca^{2+} , los ROS regulan la señalización de Ca^{2+} y esta a su vez afecta las actividades mitocondriales y la producción de ROS (Görlach et al., 2015). Como ya se ha mencionado otro mecanismo de la fotobiomodulación es la peroxidación lipídica de membrana fotosensibilizada. La radiación

láser puede ser absorbida por las porfirinas (protoporfirina IX derivados) presentes en las membranas. Las excitadas porfirinas puede inducir la peroxidación lipídica en la membrana plasmática del fagocito de lípidos, este proceso aumentará la permeabilidad de la membrana a Ca^{2+} iones y posterior aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma. La concentración elevada de Ca^{2+} activa las enzimas y estimula la producción de especies de oxígeno activo por los fagocitos. Este mecanismo fue probado experimentalmente y es la base de cicatrización de heridas mediada por la fotobiomodulación (Vladimirov et al., 2004).

Efectos de la fotobiomodulación. Los efectos de la fotobiomodulación han sido estudiados en células biológicas, como fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos; donde varios mecanismos respaldaran las respuestas beneficiosas de la cicatrización, incluida la absorción de la luz por parte de las enzimas mitocondriales, la fotoactivación de los canales de calcio con la acumulación de calcio intracelular, la proliferación celular y la absorción de fotones por parte de los citocromos en la cadena respiratoria mitocondrial (Nica et al., 2019).

La fototerapia a nivel celular puede clasificarse en: efectos primarios, en donde podemos encontrar los efectos bioquímicos que se da el alcance de los fotones a la mitocondria, que son absorbidos por cromóforos y se convierten en energía química para las células; los efectos bioeléctricos que no es más que la normalización del potencial de la membrana con ayuda del láser, actuando como reequilibrante; por último tenemos a los efectos bioenergéticos es el aumento de la producción de ATP, produciendo un alivio de dolor y curación de las heridas. Los efectos secundarios son el resultado de los efectos primarios, provocando dos grandes estímulos, la microcirculación donde la radiación láser tiene un efecto indirecto sobre el esfínter precapilar, por medio de los mediadores químicos, produciendo su apertura constante; el trofismo es el otro estímulo que con el aumento de la producción de ATP, la velocidad de mitosis aumenta (Genovese, 2000).

Por último, tenemos a los efectos terciarios o terapéutico, se dan a nivel sistémico, produciéndose a una distancia del estímulo, así la energía aplicada a una lesión puede estimular la cicatrización de la zona a tratar y de las zonas circundantes (Zein et al., 2017). Según Genovese (2000), estos efectos son analgésicos, donde la fotobiomodulación puede llevar a la disminución de la intensidad del dolor, inhibiendo a acción de la enzima ciclooxygenasa, e interrumpiendo la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, por otro lado, también existiría un aumento de las endorfinas (factores analgésicos fisiológicos) a nivel del líquido cefalorraquídeo. Tenemos los efectos antiinflamatorios, donde se determina que la irradiación promueve un aumento de los mastocitos en la granulación, aumentando la cantidad de histamina, que provoca cambios circulatorios, como la vasodilatación o la permeabilidad de los vasos; luego tenemos los efectos antiedematosos, este se manifiesta por medio del estímulo de la microcirculación y la acción fibrinolítica.

Por ultimo encontramos los efectos bioestimulantes, que en base a estudios realizados permiten demostrar que: existe un aumento de fibroblastos y fibras colágenas, regeneración de vasos sanguíneos, aumento de la reepitelización a partir de los restos basales, aumento del ritmo de división celular. Estos efectos actúan conjuntamente sobre el tejido a tratar.

Fotobiomodulación en la reparación ósea. La fotobiomodulación mejora del metabolismo óseo y acelera el proceso de la reparación ósea, demostrando ser eficaz para la estimulación de las células óseas (Atasoy et al., 2017). Por lo tanto, acelera las fases de la reparación ósea, es decir, inflamación, proliferación y remodelación. Además, el efecto depende del estado fisiológico de la célula, ya que este parece ser máximo durante la fase inicial de la proliferación y diferenciación de células en comparación con las fases más avanzadas de la reparación (Gerbi et al., 2018).

Durante la inflamación, existe un aumento de la producción de ROS, dicha situación de estrés puede activar NF-kB, lo que lleva a modificaciones en la expresión de genes para

citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, quimiocinas y moléculas de adhesión. La fotobiomodulación reduce la peroxidación lipídica acompañada de una disminución de la expresión de ARNm de COX-2 e inhibe la producción de prostaglandinas, posiblemente a través de un mecanismo relacionado con la inhibición de la vía NF- κ B (De Freitas y Hamblin, 2017). Sucesivamente se da la proliferación, maduración y diferenciación de los fibroblastos, promovidas por la TNF α , es el resultado de un aumento de los factores de crecimiento como PDGF, FGF, VEGF, KGF y TGF. Estos procesos estimulan la angiogénesis, junto con el aumento de la sangre (Hochman, 2018).

Otras investigaciones indican que esta reparación otorgada por la fotobiomodulación, puede consistir en una estimulación directa de los osteoblastos o puede representar un efecto general sobre células mesenquimales, lo que lleva a la proliferación y diferenciación y, en consecuencia, la neoformación de la matriz ósea (Stein et al., 2005). Se sostiene que la energía laser activa citocromos en la célula, dando como resultados la aceleración de la actividad celular, el aumento de ATP y las concentraciones de fosfatasa alcalina y la liberación de calcio (Honmura et al., 1992). La fosfatasa alcalina es expresada en los preosteoblastos razón por la cual produce un aumento en la maduración de las células. La formación de hueso nuevo, es un efecto de la bioestimulación, que no solo se debe a sus propiedades específicas, sino también a la creación de condiciones locales que aceleran la formación y resolución del edema óseo (Maluf et al., 2006). Se estimula la deposición de iones de calcio y fósforo en el tejido óseo, promoviendo una mayor deposición de matriz ósea; también se estimula la diferenciación y la proliferación de osteoblastos, aumentando la angiogénesis en la lesión, por lo cual se acelera el proceso de reparación (Rodrigues et al., 2018).

Como se ha mencionado la fotobiomodulación puede acelerar la formación del hueso mediante el aumento de la actividad osteoblástica, vascularización, y la organización de las fibras de colágeno. Además, el ADN, la síntesis de ARN, la formación de nódulos similares al

hueso, el depósito de hidroxiapatita y osteocalcina, osteopontina y la expresión de los genes propios del hueso, se ha demostrado que aumentan significativamente después de la fotobiomodulación (Altan et al., 2014).

Desde una perspectiva de la biología molecular, los efectos del laser sobre el tejido óseo, tienen una relación con el factor de transcripción (Runx2), colágeno tipo 1 y osteocalcina, que son conocidos como marcadores osteogénicos, expresados durante el proceso de curación del hueso. Runx2 es conocido como el primer marcador de osteoblastos prematuros en la diferenciación de osteoblastos, expresándose en una etapa muy temprana de la cicatrización ósea (Götz et al., 2008). El factor de transcripción es clave para la diferenciación de osteoblastos y la morfogénesis del hueso, activando otros genes implicados en la formación de la matriz ósea (Franceschi et al., 2009).

Márquez et al. (2018), demostraron el efecto del láser AsGaAl, a una longitud de onda de 830 nm y 40 mW de potencia, sobre la eficacia de la fotobiomodulación para la reparación ósea de los defectos óseos creados a lo largo del eje mayor del fémur en ratas albinas; la radiación era aplicada inmediatamente después de la cirugía y luego durante 2 semanas, las aplicaciones se dan en un intervalo de 48 horas, se realizó la eutanasia de los animales a los 15 días y 31 días, para luego someterse a un análisis histológico e histomorfológico. A los 15 días se encontró la cavidad llena de tejido medular, que muestra la actividad osteoblástica con neoformación ósea; distribuidas por toda la cavidad ósea encontraron las trabéculas del hueso y fibras colágenas dispersas. Respecto a la reparación cortical, se evidenció en la mitad de las muestras que los márgenes de las heridas se encontraban totalmente unidos por hueso cortical, sin embargo una de las muestras se hallaba totalmente llena con matriz osteoide y tejido conectivo fibroso. En cuanto a los diferentes tiempos de eutanasia, el área media de la neoformación más altos se dio a los 30 días.

Altan et al. (2014), arroja resultados que concuerdan con lo mencionado, investigando el efecto del láser diodo GaAlAs con una longitud de onda de 820 nm a distintas dosis (baja, mediana y alta) en la formación de hueso, en donde se realiza la expansión maxilar en ratas albinas, con previa ampliación durante 5 días. Las irradiaciones se dieron cada dos días, y luego de 8 días se sacrificaron los especímenes. Al examen histológico se evaluaron la cantidad de células osteoblásticas, osteoclasticas, fibroblastos, vasos y TGF β ; encontrando un aumento de estos en todos los grupos láser, sin embargo, el número de osteoclastos disminuyó significativamente. El aumento de los vasos, expresión TGF β y la formación de hueso nuevo se aumentó principalmente en el grupo de baja dosis, seguido por el grupo de alta dosis, aunque se encontró que el número de osteoblastos y fibroblastos fue mayor en el grupo de alta dosis.

Aplicación de la fotobiomodulación en exodoncias. Después de la extracción, la sangre en el interior del alveolo comienza a coagularse, luego se contraerá, para dar lugar al proceso inflamatorio alrededor del alveolo. En el transcurso de los 3 días, al interior del tejido de granulación se da la proliferación de los capilares de la pared alveolar, al mismo tiempo se da una proliferación de fibroblastos que van a sustituir el coágulo en el lapso de 2 meses. Por otro lado, se da la proliferación de las células epiteliales provenientes de la herida, generando la oclusión del alvéolo. Su superficie se oblitera, y el tejido óseo inmaduro sustituye al tejido de granulación, demorando 1 a 2 años para terminar de organizarse y madurar (Llapapasca, 2017).

En un individuo sano, las células epiteliales comienzan a migrar durante el primer día post extracción, y su proliferación ya es marcada al 4 día aproximadamente. La producción del hueso inicia a los 10 días después de la extracción, siendo evidente a las 20 semanas (Boyne, 1966).

Los alvéolos post exodoncia con la acción de la fotobiomodulación revelan clínicamente un cierre más rápido de los tejidos. Posterior a la extracción se da la formación

del coagulo con normalidad, a los 3 días los sitios no epitelizados tienden a ser más pequeños (Noda et al., 2016), al 6 día se observa el cierre de los alveolos en un 83.3% aproximadamente (Comunian et al., 2017) y a los 7 días, se evidencia una significativa curación de los tejidos blandos (Noda et al., 2016), y de manera conjunta se da la oclusión completa del espacio alveolar y una buena formación de trabéculas óseas de uno a tres capas de osteoblastos (Comunian et al., 2017).

El uso de la fotobiomodulación para la reparación del hueso alveolar, ha ido en constante aumento (Mozzati et al., 2011), por sus efectos promovidos por los osteoblastos, que influyen en los procesos de proliferación, diferenciación y calcificación (Walsh, 1997); la acción de la fotobiomodulación se da sobre la cicatrización temprana de los alveolos post exodoncia, aumentando la proliferación de fibroblastos y la posterior formación de la matriz ósea (Vladimirov et al., 2004). Para la reparación ósea la fluencia utilizada es mayor, por ende, se recomienda un número mayor de sesiones con dosis de energía que varían de 3.2 a 4.3 J por punto de aplicación (Almeida et al., 2001).

Sin embargo, por medio de evidencias de radiografías tomadas mensualmente, se constata la reformulación ósea a partir de la tercera semana post extracción (Genovese, 2000); por lo tanto la fotobiomodulación reduce la intensidad de las reacciones inflamatorias, así como la mejora sustancial del proceso de epitelización, en los 8 y 14 días (Mozzati et al., 2011).

En el estudio realizado por Masahiro et al. (2016), demostraron que a los 7 días el alveolo irradiado presentaba mayor tejido óseo inmaduro. Según Khalli y Noureldin (2019) a la tercera semana se observa un hueso más maduro, con trabéculas de hueso esponjoso relativamente gruesas, con numerosas líneas de descanso paralelas, que indican la formación secuencial del hueso, de una manera organizada.

Nica et al. (2019); analizaron histológicamente el tejido alveolar humano irradiado, encontrando una disposición paralela de las fibras colagenas, mejora en la vascularización; del

tejido duro se encontrò hueso nuevo y tejido osteoide, con mayor cantidad y colocado justo debajo del epitelio en el alveolo. El tejido óseo aumentò en de 10 a 25% más, que le grupo control; asi mismo, se encontraron en mayor cantidad los osteoblastos de 25% a 50%.

Otro estudio reciente como el de Cirak et al. (2018), evalua los efectos del láser He-Ne y GaAlAs con varias dosis sobre el hueso después de la extracción del diente, en ratas albinas hembras. Se tuvieron grupos de 10 especímenes para cada tipo de láser a una menor y mayor dosis. La irradiación se dió una vez cada 24 horas por 7 días, realizando la eutanasia a los 30 días. El análisis histológico reveló una consolidación ósea casi terminada en el grupo irradiado por GaAlAs a una mayor dosis, siendo el tejido óseo neoformado, una estructura más organizada y compacta en comparación con los demás grupos a menor dosis.

La reparación en sus primeras etapas resulta ser beneficiosa y este efecto de la irradiación depende del tiempo de exposición (Nica et al., 2019).

Protocolo de aplicación post exodoncia. Existe una falta de concordancia en los parámetros usados en los estudios, así como el número y duración de las sesiones, todo esto hace difícil establecer y recomendar un protocolo para la reparación ósea post exodoncia o en cualquier otra cirugía oral (Noba et al., 2017). Aunque basándose en el estudio de Markovic y Todorovic (2007), el instituto NUPEN (Núcleo de Investigación y Enseñanza de Fototerapia en las Ciencias de la Salud), ha establecido un protocolo para la aplicación del láser terapéutico en las exodoncias:

- **Acción:** mejora la reparación ósea, reduce el proceso inflamatorio, induce la proliferación de los fibroblastos y reduce el dolor.

- **Aplicación:** se realiza de manera perpendicular al alveolo y en la región de la sutura. Para Khalli y Noureldin (2019), la aplicación única del láser puede ser tan eficaz como múltiples aplicaciones, en la mejora de la formación del hueso.

- Posología: en casos de exodoncias traumáticas, la aplicación se realiza inmediatamente después de la cirugía para prevenir un edema pos-quirúrgico. Las aplicaciones se darán hasta que haya una reducción total del edema y que la sintomatología dolorosa se haya remitido; partiendo de la segunda aplicación (48 horas luego de la cirugía), se aplicarán sesiones de láser cada 72 horas.

- Energía: la sugerida es de 1,1 J por punto de aplicación, usando una fluencia de 40 J/cm². Para Zein et al. (2017), una dosis más alta combinada con una baja potencia o una dosis baja combinada con alta potencia parece producir un resultado positivo, sin embargo, una dosis mas alta combinada con alta potencia puede tener un efecto inhibidor.

Reparación ósea por fotobiomodulación en animales. Uno de los modelos experimentales realizados en cuando a la cicatrización ósea tenemos al del perro, puesto que su estructura ósea es similar a la humana, una arquitectura dentoalveolar y un sistema havers (Amaroli et al., 2020). El estudio más conocido de este modelo es el de Cardaropoli et al. (2003), el cual establece diferentes fases de la cicatrización en un modelo experimental animal:

- Formación del coagulo
- Del 1 a 3 día: formación de una matriz temporal de tejido conectivo
- A los 7 días: formación de un hueso reticular
- A los 14 días: formación de hueso mineralizado
- A los 30 días: hueso mineralizado en un 88% del alveolo
- A los 60 días: médula ósea en un 75 %
- A los 180 días: hueso mineralizado en un 15% y un 85% de medula ósea

Las ratas y los conejos son un buen modelo experimental sobre la cicatrización ósea, sin embargo, no pueden transferirse directamente a la situación clínica humana, puesto que en las ratas no tienen un sistema haversiano y los conejos tienen una tasa de curación más rápida (Amaroli et al., 2020). Las respuestas inflamatorias, inmune e histológicas, en estos animales

son similares a las respuestas humanas con la limitación del tiempo de respuesta en los tratamientos (Soares et al., 2021).

La reparación ósea alveolar después de la extracción dental se ha analizado en muchas condiciones clínicas y experimentales. Un modelo clásico utilizado para estudiar la reparación ósea después de la extracción, ha sido en ratas (Hassumi et al., 2018). Se han obtenido diversos hallazgos histológicos; a los 3 días, el coágulo contraído fue reemplazado por tejido de granulación compuesto por fibroblastos y células endoteliales (Dong-Ju et al., 2012). A los 7 días dentro del alveolo encontramos abundantes fibras colágenas dispuestas paralelamente a la superficie, fibroblastos maduros menos numerosos y de menor tamaño. Los componentes fueron diferentes en varias zonas (Pietrokovski y Massler, 1967); en los tercios medio y apical, se pudo detectar tejido no organizado, con algo de hueso trabecular inmaduro. El tercio medio de este período de evaluación muestra la presencia de formación ósea inicial con gran cantidad de células inflamatorias y fibroblastos, con predominio de gran parte del alvéolo alveolar (Hassumi et al., 2018). en apical se encontraron osteoblastos y hueso joven en formación en las paredes internas y externas de la región central y fundica del alveolo (Pietrokovski y Massler, 1967). Comenzó a aparecer un patrón de tejido óseo y trabéculas, comenzando en la mitad apical del alvéolo (Dong-Ju et al., 2012). A los 14 días, se pueden observar fibroblastos, capilares y tejido conectivo formado por fibras colágenas paralelas a la superficie de la herida. El restante del alveolo se rellenó con hueso joven y osteoblastos en la superficie (Pietrokovski y Massler, 1967). Se detectó hueso trabecular en maduración llenando gran parte del alvéolo, con formación ósea especialmente cerca de los tercios medio y cervical. Se observaron raras regiones con coágulos de sangre en este período (Hassumi et al., 2018).

La reparación ósea alveolar bajo la aplicación de láser de baja intensidad a dosis similares en humanos y ratas da resultados similares (Soares et al., 2021); es así como en el modelo experimental de ratas usado para el estudio de la reparación ósea alveolar con láser, se

encontró en el examen histológico a los 2 y 3 días una rápida proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos, así como la formación de tejido de granulación con nuevos capilares, macrófagos y fibroblastos. Entre los 3 a 7 días, se da una intensa proliferación vascular y fibroblástica observada, probablemente se deba a la acción del láser en las células remanentes de las fibras del ligamento adherida a las paredes alveolares. Sin embargo, los fenómenos se intensificaron en el periodo de 5 días, el alveolo estuvo lleno de tejido conectivo neoformado, la acción del láser ocurre a nivel vascular y celular, con mayor intensidad en las fases iniciales de la reparación ósea. Vamos a encontrar picos de expresión de osteoblastos y formación ósea hasta los 7 días. Los resultados del láser fueron menos efectivos en los periodos tardíos, ya que a los 10 días no se encontraron diferencias significativas entre una reparación sin laser y con láser. En los tiempos postoperatorios de hasta 7 días (en las primeras etapas), los resultados de la reparación ósea con láser fueron mejores (Soares et al., 2021). Otros estudios comparten la misma información; sin embargo, este efecto lo acuñen al tiempo de exposición del láser (Nica et al., 2019).

III. Método

3.1 Tipo de investigación

El estudio que se realizó fue experimental, longitudinal, comparativo y prospectivo.

3.2 Ámbito temporal y espacial

3.2.1 Ámbito temporal

La presente investigación se realizó durante el año 2019 a inicios del 2020.

3.2.2 Ámbito espacial

La adquisición de los especímenes y la ejecución se realizó en el *Laboratorio de Evaluación Nutricional de Alimentos (LENA) de la Universidad Nacional La Molina*.

3.3 Variables

Variable dependiente

Reparación ósea post exodoncia

Variable independiente

Parámetros energéticos.

3.3.1 Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala	Valor
Reparación ósea post exodoncia	Reacción o proceso orgánico por el cual se restaura el tejido destruido o perdido. (Uchoa, et al., 2010)	Granulación	Conteo de fibroblastos	Razón	0 - x
			Conteo de neovasos		
		Maduración	Conteo de osteoblastos		
			Presencia de tejido osteoide		

Parámetros energéticos	Es definida multiplicándose la potencia óptica útil del aparato laser de 100 mW por el tiempo de exposición (expresado en segundos), a una longitud de onda de 808 nm, de forma puntual y continua. (Maggioni et al., 2010).				2 J 4 J 6 J
------------------------	--	--	--	--	-------------------

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

Ratas Albinas hembras (*Rattus norvegicus albinus*) de la cepa *Holtzman* entre 9 a 12 semanas de edad, con un peso de 200 a 300 g, obtenidas del Bioterio de la Universidad Agraria de La Molina, Lima - Perú.

3.4.2 Muestra

Unidad de análisis. Rata albina hembra Holtzman

Tamaño de muestra.

$$n = \frac{2 * (z_{\alpha} + z_{\beta})^2 * s^2}{d^2}$$

$$n = \frac{2 * (1.96 + 0.84)^2 * 3.899^2}{5^2}$$

$$n = 10$$

El tamaño de muestra mínimo obtenido para este estudio es de 10 especímenes por cada grupo a evaluar. Se toma un nivel de confianza de 95%, una potencia de prueba del 80%, una

precisión de 5% y una desviación estándar obtenida a los siete días del estudio realizado por Llapasca (2017) que fue de 3.899.

3.4.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Ratas albinas hembras de la cepa Holtzman
- Ratas albinas hembras entre 9 a 12 semanas de edad
- Ratas albinas hembras entre 200 a 300 g de peso

Criterio de exclusión

- Ratas albinas hembras que se encuentren lesionadas y/o enfermas
- Ratas albinas hembras que hayan tenido alguna experiencia en estudios experimentales
- Ratas albinas hembras que hayan presentado alguna complicación durante la extracción dental.
- Ratas albinas hembras que hayan presentado alguna complicación después de la extracción dental.

3.5 Instrumentos

La técnica que se usó para esta investigación, es la observación y la lectura de las láminas histológicas, siendo previamente preparadas y analizadas.

Se usó como instrumento para la recolección de datos dos fichas, la primera es la ficha de identificación que contiene las características básicas del espécimen como el peso, edad, número de espécimen, grupo (control – C y láser – L) y subgrupos para láser (1, 2, 3) al que pertenecen (Anexo B). La segunda es la ficha de recolección de datos (Anexo C) propiamente dicha, la cual consta de cuatro partes: el tipo de experimentación (con fotobiomodulación y sin fotobiomodulación), parámetros energéticos (2, 4 y 6 J), día de sacrificio (7 y 14 días) y análisis histológico (fibroblastos, neovasos, osteoblastos, tejido osteoide).

3.6 Procedimientos

3.6.1 Prueba Piloto

Se realizó una prueba piloto para determinar, la viabilidad del uso de las ratas albinas hembras o machos, la selección de un parámetro energético mayor al que se tomó en la investigación de Llapasca (2017), y aprender el manejo de los animales antes, durante y después de la ejecución. Por otro lado, el piloto ayudará con el aprendizaje del manejo del equipo láser y los parámetros a utilizar.

La prueba piloto se llevó a cabo en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Federico Villarreal (ANEXO D), donde se utilizaron 06 ratas albinas de la cepa Holtzman, siendo tres machos y tres hembras, obtenidas del Bioterio de la Universidad Agraria de La Molina, Lima – Perú, de 9 a 12 semanas de edad, con un peso aproximado de 200 a 300 gramos; teniendo estas características específicas por el grado de madurez ósea.

Por la accesibilidad se decidió extraer el incisivo superior, por otra parte, para la evaluación histológica se consideró el tercio medio del alveolo dental, por el corte y tamaño de la muestra. Para la selección del parámetro de energía y los periodos de observación, se tomó en cuenta la investigación de Llapasca (2017), el cual utilizó 1 J de energía en una sola aplicación post exodoncia y 3, 7 y 14 días como periodos de observación; sin embargo en la prueba piloto se aplicó 4 J de energía post exodoncia por única vez, buscando el efecto de una mayor energía, y tomando solamente el periodo de 3 días para la observación, así optimizaremos los tiempos (ANEXO E).

Al análisis histológico a los 3 días en los grupos laser se observaron fibroblastos y osteoblastos. Ante los resultados se decidió tomar dos parámetros energéticos adicionales, una menor y mayor a la alegida para el piloto; ya que en el presente trabajo se evaluará la reparación ósea, se decidió que los periodos de observación en la ejecución se den a los 7 y 14 días.

El equipo láser a utilizarse en el piloto fue el “Therapy XT-DMC” de AsGaAl, con una potencia de 100 mW, a una longitud de onda de 808 nm, de forma puntual y continua; siendo un equipo de fácil manipulación, y obteniendo buenos resultados con dichas características en otras investigaciones ya mencionadas (Llapasca, 2017). Por los resultados obtenidos luego del análisis se decidió conservar el equipo con dichas características.

3.6.2 Ejecución del protocolo

Luego de evaluar y determinar las modificaciones y conservación de algunos criterios ya mencionados en la metodología del estudio, se procedió de la siguiente manera en la ejecución:

Adquisición de los especímenes. La adquisición de las ratas se dio con la certificación de las condiciones de salud y calidad de los especímenes, cumpliendo con las exigencias requeridas por la investigación (ANEXO F, G). Se utilizó 40 ratas hembras albinas de cepa Holtzman, de 9 a 12 semanas de edad y peso de 200 a 300 g, obtenidas en el Bioterio de la Universidad Nacional Agraria de La Molina.

Distribución y selección de grupos. Los animales ingresaron 7 días antes de la cirugía al laboratorio ubicado dentro del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria de La Molina, para su aclimatación al nuevo ambiente (ANEXO H); para lo cual fueron colocados en jaulas individuales y alimentadas con una porción de 25 a 30 gramos diario de comida específica para ratas, administrándoles agua *ad libitum* siguiendo el código de ética y bienestar animal, durante el tiempo que toma la ejecución del proyecto.

El día de la ejecución los animales fueron divididos al azar en un grupo control (C) de 10 ratas y otro en un grupo láser (L) de 30 ratas las cuales serán subdivididos en tres grupos (1, 2, 3) de 10 cada uno, por parámetro energético (2J, 4J, 6J).

Preparación del campo quirúrgico. Se aisló el espacio quirúrgico con campos simples estériles, sobre los cuales se colocó los materiales e instrumental estéril. Se utilizó fichas de

identificación para cada animal, anotando los datos necesarios y requeridos en la ejecución (ANEXO C).

Sedación y anestesia infiltrativa. Se procedió primero con el pesaje de los animales, para luego realizar la sedación de los animales por vía subcutánea según el peso con ketamina (Ketagal 50 mg/ml, a 40 – 90 mg / kg), con una dosis de 1 ml/kg, esperando aproximadamente 5 minutos para su efecto (ANEXO I). Acto seguido se colocó al animal decúbito dorsal sobre el campo quirúrgico, para realizar la asepsia y antisepsia extraoral (solución de yodo polividona al 10%) como intraoral (Clorhexidina al 0,12%) en la zona a anestesiar (ANEXO I). Se procedió a colocar la anestesia local en la zona del incisivo superior, con Lidocaína 2% con epinefrina 1:80 000, por vestibular y palatino (ANEXO I).

Manejo operatorio de los animales. Con un elevador de punta activa fina, se procedió con la sindesmotomía de la pieza dentaria, luego se separa la tabla vestibular con una cureta, acto seguido con movimientos coordinados y suaves se provocó la luxación de la pieza con una pinza mosquito pequeña y delgada, luego con una pinza hemostática se avulsionó la pieza siguiendo la anatomía de la raíz (ANEXO I). Después de la extracción dental, se realizó la hemostasia del alvéolo con gasa.

Aplicación del láser terapéutico. Se seleccionó al azar a los animales que recibieron la terapia láser; inmediatamente después de la extracción dental, se aplicó el láser terapéutico infrarrojo THERAPY XT – DMC, de AsGaAl, con longitud de onda de 808 nm, potencia de 100 mW, energía de 2, 4 y 6 J, área del spot de 1 cm², por 20, 40 y 60 segundos, de forma puntual y continua, de manera directa al alvéolo (ANEXO I). Dicha aplicación fue supervisada por un especialista en láser, para verificar todas medidas necesarias de bioseguridad y manejo adecuado. Posteriormente a la cirugía los animales regresaron a sus jaulas rotuladas según las características que les corresponde. Todos los animales fueron monitoreados diariamente hasta

el día de su eutanasia (7 a 14 días), por el técnico encargado de su cuidado y alimentación, para observar algún cambio que pueda influir en los resultados.

Sacrificio de los especímenes y obtención de muestras. Se colocó dentro de una campana de vidrio una torunda de algodón embebido de etanol, para luego colocar al animal, lo que provocó un paro cardiorrespiratorio luego de 5 a 10 minutos aproximadamente (ANEXO I). Se realizaron los sacrificios a los 7 días de la cirugía, con 5 ratas del grupo control y 5 ratas de cada subgrupo del grupo láser, que se elegirán al azar; a los 14 días se sacrificarán al resto de animales para ambos grupos. Luego se procedió a la separación de la cabeza usando un mango de bisturí N° 4 y una hoja de bisturí N° 22, y se colocó las muestras en frascos rotulados que con formol al 10% por una semana (ANEXO I).

Disección del maxilar. Para obtener las muestras óseas se realizó la disección del maxilar. Se utilizó un serrucho para separar la porción de la muestra a diseccionar, luego con una hoja de bisturí N°22 y mango N°4, se procedió con la disección del maxilar, para ser colocada posteriormente a su frasco rotulado (ANEXO I).

Preparación y lectura de las láminas histológicas. El primer paso en la preparación de la muestra fue la fijación en formaldehído al 10% por 48 horas, luego se descalcificaron las muestras en ácido nítrico al 5%. Se deshidrataron en soluciones crecientes de alcohol, seguida de una diafanización en xilol e incluida en bloques de parafina; las piezas fueron cortadas con respecto al eje del diente, con micrótopo manual. Las muestras fueron teñidas con Hematoxilina – Eosina y finalmente los cortes fueron montados y recubiertos con el cubreobjetos (Ross y Pawlina, 2006). Luego de la elaboración de las láminas histológicas, se procedió a su análisis, el cual se realizó en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Federico Villarreal en un Microscopio Óptico ALPHAOPTICS, a un aumento de 400x. La lectura de las láminas se realizó por conteo de células y estructuras nuevas, de un campo ubicado en el tercio medio del alvéolo (Cardaropoli

et al., 2003), comparando los grupos experimentales entre sí y con el grupo control (ANEXO M).

3.7 Análisis de datos

Para el procesamiento de datos se utilizó el software estadístico SPSS v.23.

Análisis descriptivo

Se aplicó medidas de tendencia central y de dispersión para representar los datos. Para la representación de las gráficas estadísticas se utilizó los diagramas de caja y bigote comparando todos los parámetros entre ambos grupos.

Análisis inferencial

Primero se para comprobar la distribución normal de los datos se realizó la prueba de Shapiro-Wilk por el número de muestra.

Al demostrarse que no existía una distribución normal de los datos, se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney, con un nivel de significancia de 0.05 que corresponde a un nivel de confianza del 95%, aceptando un error tipo I del 5%.

3.8 Consideraciones éticas

Ética en la investigación con la experimentación animal

Se realizan investigaciones científicas entorno a la salud de los seres vivos, en vías de desarrollo y búsqueda de nuevos conocimientos, para lo cual se requiere animales de laboratorio, siendo utilizados para estas prácticas hace siglos, siendo los primeros estudios los anatómicos comparados, hasta la actualidad usándolos como “reactivo biológico”. La necesidad del hombre lo obliga a tener como deber el respeto por la vida, dolor o sufrimiento de los animales que son sometidos en aquellos trabajos que se encuentran bajo su responsabilidad; por lo tanto, en las investigaciones en donde se emplean animales de laboratorio, debe existir la probabilidad de que su uso contribuya al avance del conocimiento, que a su vez resulte eventualmente en la mejora de la salud del hombre, animales y plantas

(Mrad, 2006). Se tiene una serie de controversias y campañas opositoras alrededor de todo lo que implica el empleo de animales. Estos hechos han llevado a la reflexión a los investigadores sobre la legalidad de estas intervenciones que se les realiza a los animales; para lo cual se deriva el desarrollo de las normativas y de los comités de ética para la experimentación animal (CEEA). La experimentación animal se basa en un método analítico, es decir, se plantea los experimentos de modo que podamos aislar la influencia de un factor sobre el organismo animal. Es por esto que se emplea cepas estandarizadas, siempre de iguales condiciones entre otras cosas. En base a la naturaleza del animal de experimentación, se tiene que considerar la sensibilidad que este presenta. Por lo tanto, aunque esté justificado infligir un daño al animal por el bien del hombre, este daño es completamente contra natura para él, por tanto, debería ser minimizado. Esa labor de minimizar el sufrimiento o la angustia del animal, es una tarea que debería ser refinada por el investigador en la experimentación (Pardo, 2005).

El uso de animales para la investigación ha sido objeto de múltiples reglamentaciones, acuerdo, postulados, leyes y consensos, lo que evidencia la preocupación de muchos porque se cumplan y se establezcan condiciones básicas de trabajo que promuevan un ambiente de respeto, dentro de estos se ha reconocido la declaración de los Derechos de los Animales y los principios éticos internacionales para la investigación biomédica con animales como las condiciones mínimas que todo grupo debe considerar para desarrollar sus actividades al respecto. Es así como se empieza con la formación de El Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas (CIOMS), establecida por la UNESCO y la OMS en 1949 para la investigación biomédica que involucre animales, la cual estableció principios éticos universales, al cual han adherido los países que adelantan investigación en este campo, las Guías para el cuidado y uso de los animales de laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, en 1994, la Declaración Mexicana y principios Básicos de la experimentación en Animales, la Norma Oficial Mexicana sobre las especificaciones

técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio; en Colombia la resolución 008430 del Minprotección social del año 1993 sostiene la aplicación del principio de las “Tres Erres” en cualquier investigación que se realice con animales en nuestro país, sin embargo a pesar de la creación y establecimiento de todo mencionado aún falta definir los mecanismos para su aplicación adecuada en nuestro medio y en el resto de países (Cardozo y Mrad, 2008).

El principio de las “Tres Erres” establecido por el Comité institucional de ética de los animales, se basa en: el reemplazo, es decir la sustitución de los animales de laboratorio por equivalentes que no empleen ningún tipo de animal; en segundo lugar encontramos la reducción, que se trata de realizar el cálculo estadístico adecuado para ajustar y minimizar el número de animales a utilizar; y por último tenemos el refinamiento, este engloba los procedimientos que buscan minimizar el sufrimiento o la ansiedad de los animales empleados en la investigación, o los que cambian una especie por otra con menor sensibilidad (Pardo, 2005).

IV. Resultados

En la presente investigación se analizó el efecto de la fotobiomodulación a distintos parámetros de energía (2J, 4J, 6J) en la reparación ósea post exodoncia. Las comparaciones fueron analizadas por Microscopio Óptico ALPHAOPTICS, a un aumento de 400x; realizando la lectura de las láminas por conteo de células y estructuras nuevas, de un campo ubicado en el tercio medio del alvéolo; donde se obtuvo los siguientes resultados.

Tabla 1

Pruebas de normalidad

Tipos De Células	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Fibroblastos	,167	36	,013	,813	36	,000
Neovasos	,212	36	,000	,756	36	,000
Osteoblastos	,098	36	,200*	,934	36	,032

* Esto es un límite inferior de la significación verdadera. a. Corrección de significación de Lilliefors

Nota. Se tiene que, para cada variable, el valor de sig. es menor a 0.05. Por lo tanto, los datos son no normales, por lo que se utilizará estadística no paramétrica para las comparaciones de los datos.

Análisis descriptivo

Se considera los resultados de los descriptivos para la cantidad de fibroblastos, neovasos y osteoblastos en los grupos de investigación considerando los 7 y 14 días después de la exodoncia.

Tabla 2

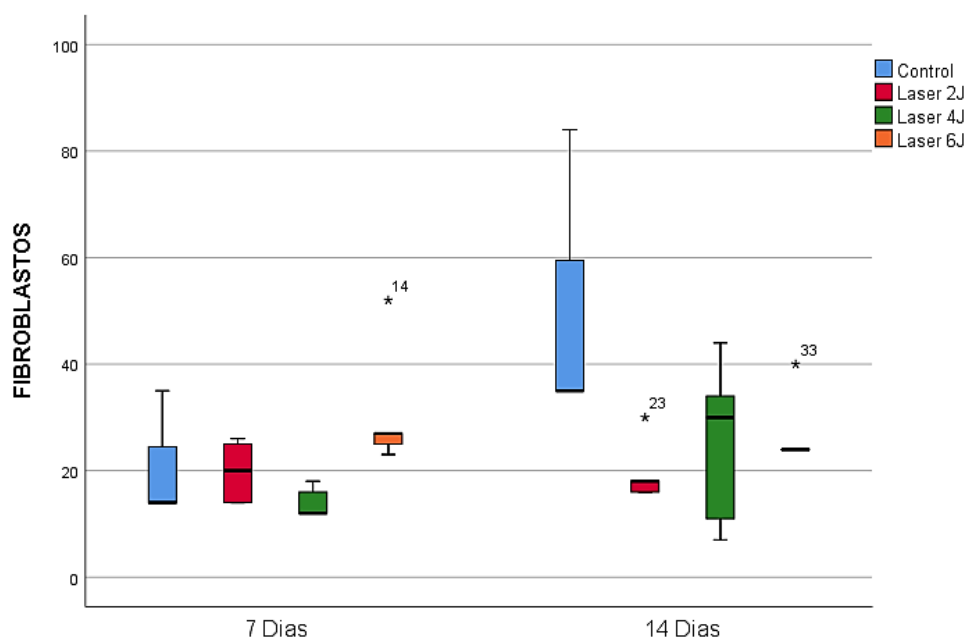
Valores descriptivos de la cantidad de fibroblastos entre los grupos laser (2J, 4J, 6J) y control a los 7 y 14 días

Corte	Expo- energía	Media	Mediana	Desv- estándar	Min	Max	CV (%)
7 días	Control	21	14	12,124	14	35	57,73
	Laser 2J	19,80	20	5,762	14	26	29,10
	Laser 4J	14,00	12	2,828	12	18	20,2
	Laser 6J	30,80	27	11,967	23	52	38,85
14 días	Control	51,33	35	28,290	35	84	55,11
	Laser 2J	19,60	18	5,899	16	30	30,09
	Laser 4J	25,20	30	15,707	7	44	62,32
	Laser 6J	27,20	24	7,155	24	40	26,30

Nota. Alta heterogeneidad de los valores

Figura 1

Diagramas de cajas para los fibroblastos a los 7 y 14 días



Nota. La figura representa la comparación de fibroblastos en distintos periodos.

Tabla 3

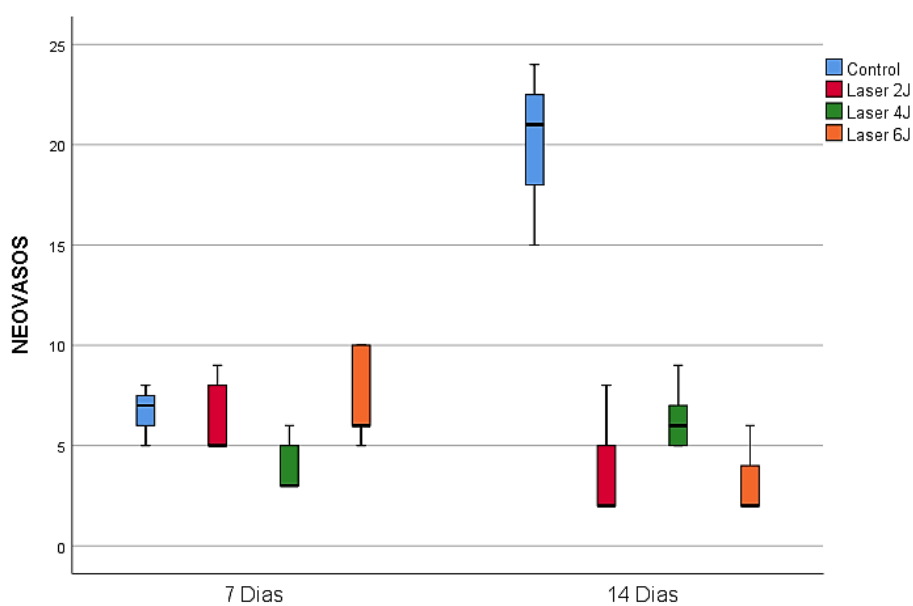
Valores descriptivos de la cantidad de neovasos entre los grupos laser (2J, 4J, 6J) y control a los 7 y 14 días

Corte	Expo-energía	Media	Mediana	Desv-estándar	Min	Max	CV (%)
7 días	Control	6,67	7	1,528	5	8	22,90
	Laser 2J	6,40	5	1,949	5	9	30,45
	Laser 4J	4,00	3	1,414	3	6	35,35
	Laser 6J	7,40	6	2,408	5	10	32,54
14 días	Control	20,00	21	4,583	15	24	22,91
	Laser 2J	3,80	2	2,683	2	8	70,60
	Laser 4J	6,40	6	1,673	5	9	26,14
	Laser 6J	3,20	2	1,789	2	6	55,90

Nota. Heterogeneidad en los valores

Figura 2

Diagramas de cajas para los neovasos a los 7 y 14 días



Nota. La figura representa la comparación de neovasos en distintos periodos

Tabla 4

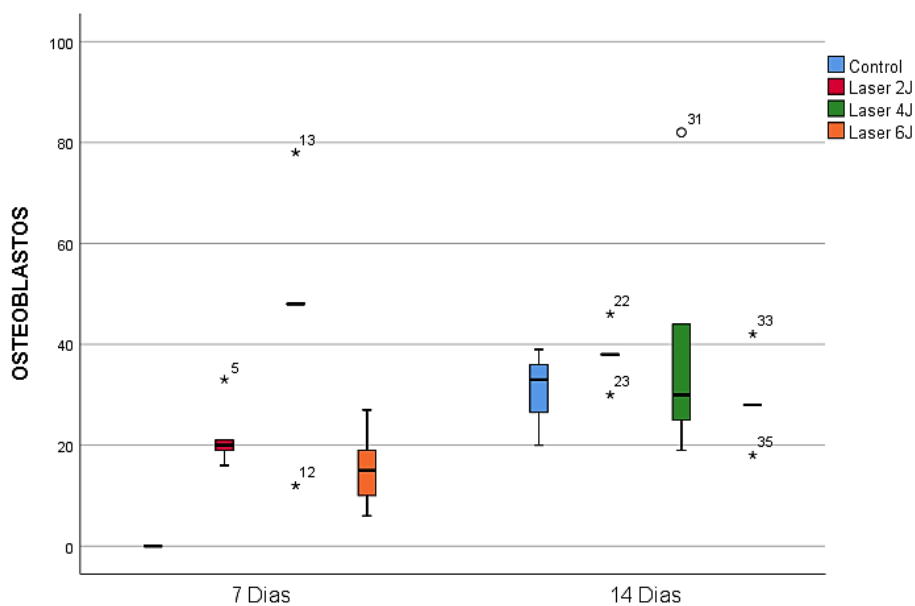
Valores descriptivos de la cantidad de osteoblastos entre los grupos laser (2J, 4J, 6J) y control a los 7 y 14 días

Corte	Expo- energía	Media	Mediana	Desv- estándar	Min	Max	CV (%)
7 días	Control	0,00	0	0,000	0	0	-
	Laser 2J	21,80	20	6,535	16	33	29,97
	Laser 4J	46,80	48	23,392	12	78	49,98
	Laser 6J	15,40	15	8,142	6	27	52,87
14 días	Control	30,67	33	9,713	20	39	31,66
	Laser 2J	38,00	38	5,657	30	46	14,88
	Laser 4J	40,00	30	25,229	19	82	63,07
	Laser 6J	28,80	28	8,556	18	42	29,70

Nota. Heterogeneidad en los valores

Figura 3

Diagramas de cajas para los osteoblastos a los 7 y 14 días



Nota. La figura representa la comparación de osteoblastos en distintos periodos

Análisis inferencial**Tabla 5**

Comparación de la cantidad de fibroblastos entre los grupos laser de 2J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos
	U de Mann-Whitney	7,000
7 días	Z	-,159
	Sig. asintótica(bilateral)	,874
	U de Mann-Whitney	,000
14 días	Z	-2,277
	Sig. asintótica(bilateral)	,023

Nota. De la Tabla 5, se tiene que la cantidad de fibroblastos no difiere entre grupo laser a 2 J y control a 7 días; sin embargo, si encuentra diferencias a 14 días.

Tabla 6

Comparación de la cantidad de fibroblastos entre los grupos laser de 4J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos
	U de Mann-Whitney	4,000
7 días	Z	-1,076
	Sig. asintótica(bilateral)	,282
	U de Mann-Whitney	2,000
14 días	Z	-1,650
	Sig. asintótica(bilateral)	,099

Nota. De la Tabla 6, se tiene que la cantidad de fibroblastos no difiere entre grupo laser a 4J y control a 7 y a 14 días.

Tabla 7

Prueba de U de Mann Whitney para comparar cantidad de fibroblastos entre grupos laser 6J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos
	U de Mann-Whitney	4,000
7 días	Z	-1,056
	Sig. asintótica(bilateral)	,291
	U de Mann-Whitney	2,000
14 días	Z	-1,759
	Sig. asintótica(bilateral)	,079

Nota. De la Tabla 7, se tiene que la cantidad de fibroblastos no difiere entre grupo laser a 6J y control a 7 y 14 días.

Por tanto, la aplicación de la prueba estadística para contrastar la hipótesis nula, que nos dice que la cantidad de fibroblastos no difiere entre el grupo láser a 2J, 4 J y 6 J y control a los siete días, obteniendo un estadístico de contraste mayor a 0.05 que nos indica no rechazar la hipótesis nula y afirmar que no existe diferencias significativas entre la cantidad de fibroblastos de los grupos control y láser; para los catorce días tenemos un estadístico de contraste mayor a 0.05 que nos indica no rechazar la hipótesis nula y afirmar que no existen diferencias significativas entre la cantidad de fibroblastos de los grupos control y láser.

Tabla 8

Comparación de la cantidad de neovasos entre los grupos laser de 2J y control a los 7 y 14 días

Corte		Neovasos
	U de Mann-Whitney	7,500
7 días	Z	-,160
	Sig. asintótica(bilateral)	,873
	U de Mann-Whitney	,000
14 días	Z	-2,291
	Sig. asintótica(bilateral)	,022

Nota. De la Tabla 8, se tiene que la cantidad de neovasos no difiere entre grupo laser a 2J y control a 7 días; sin embargo, si encuentra diferencias a 14 días.

Tabla 9

Comparación de la cantidad de neovasos entre los grupos laser de 4J y control a los 7 y 14 días

Corte		Neovasos
	U de Mann-Whitney	1,500
7 días	Z	-1,845
	Sig. asintótica(bilateral)	,065
	U de Mann-Whitney	,000
14 días	Z	-2,249
	Sig. asintótica(bilateral)	,024

Nota. De la Tabla 9, se tiene que la cantidad de neovasos no difiere entre grupo laser a 4J y control a 7 días; sin embargo, si encuentra diferencias a 14 días.

Tabla 10

Comparación de la cantidad de neovasos entre los grupos laser de 6J y control a los 7 y 14 días

Corte		Neovasos
	U de Mann-Whitney	6,500
7 días	Z	-,304
	Sig. asintótica(bilateral)	,761
	U de Mann-Whitney	,000
14 días	Z	-2,291
	Sig. asintótica(bilateral)	,022

Nota. De la Tabla 10, se tiene que la cantidad de neovasos no difiere entre grupo laser a 6J y control a 7 días; sin embargo, si encuentra diferencias a 14 días.

Por tanto, la aplicación de la prueba estadística para contrastar la hipótesis nula, que nos dice que la cantidad de neovasos no difiere entre el grupo láser a 2J, 4 J y 6 J y control a los siete días, obteniendo un estadístico de contraste mayor a 0.05 que nos indica no rechazar la hipótesis nula y afirmar que no existe diferencias significativas entre la cantidad de neovasos de los grupos control y láser; para los catorce días tenemos un estadístico de contraste menor a 0.05 que nos indica rechazar la hipótesis nula y afirmar que existen diferencias significativas entre la cantidad de neovasos de los grupos control y láser.

Tabla 11

Comparación de la cantidad de osteoblastos entre los grupos laser de 2J y control a los 7 y 14 días

Corte		Osteoblastos
	U de Mann-Whitney	,000
7 días	Z	-2,291
	Sig. asintótica(bilateral)	,022
	U de Mann-Whitney	5,000
14 días	Z	-,764
	Sig. asintótica(bilateral)	,445

Nota. De la Tabla 11, se tiene que la cantidad de osteoblastos difiere entre grupo laser a 2J y control a 7 días; sin embargo, no se encuentra diferencias a 14 días.

Tabla 12

Comparación de la cantidad de osteoblastos entre los grupos laser de 4J y control a los 7 y 14 días

Corte		Osteoblastos
	U de Mann-Whitney	0,000
7 días	Z	-2,351
	Sig. asintótica(bilateral)	,019
	U de Mann-Whitney	7,000
14 días	Z	-,149
	Sig. asintótica(bilateral)	,881

Nota. De la Tabla 12, se tiene que la cantidad de osteoblastos difiere entre grupo laser a 4J y control a 7 días; asimismo, no se encuentra diferencias a 14 días.

Tabla 13

Comparación de la cantidad de osteoblastos entre los grupos laser de 6J y control a los 7 y 14 días

Corte		Osteoblastos
	U de Mann-Whitney	,000
7 días	Z	-2,291
	Sig. asintótica(bilateral)	,022
	U de Mann-Whitney	6,000
14 días	Z	-,458
	Sig. asintótica(bilateral)	,647

Nota. De la Tabla 13, se tiene que la cantidad de osteoblastos difiere entre grupo laser a 6J y control a 7 días; Sin embargo, no se encuentra diferencias a 14 días.

Por tanto, la aplicación de la prueba estadística para contrastar la hipótesis nula, que nos dice que la cantidad de osteoblastos difiere entre el grupo láser en los niveles de energía considerados y control a los siete días, obteniendo un estadístico de contraste menor a 0.05 que nos indica rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencias significativas entre la cantidad de osteoblastos de los grupos control y láser; para los catorce días tenemos un estadístico de contraste mayor a 0.05 que nos indica no rechazar la hipótesis nula y afirmar que no existen diferencias significativas entre la cantidad de osteoblastos de los grupos control y láser.

Tabla 14

Comparación de la presencia de tejido osteoide entre los grupos laser 2J y control a los 7 y 14 días

Corte	Tejido Osteoide	
	U de Mann-Whitney	1,500
7 días	Z	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,040
	U de Mann-Whitney	1,500
14 días	Z	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,040

Nota. De la Tabla 14, se tiene que la cantidad de tejido osteoide difiere entre grupo laser a 2J y control a 7 y 14 días.

Tabla 15

Comparación de la presencia de tejido osteoide entre los grupos laser de 4J y control a los 7 y 14 días

Corte	Tejido Osteoide	
	U de Mann-Whitney	3,000
7 días	Z	-1,587
	Sig. asintótica(bilateral)	,112
	U de Mann-Whitney	7,500
14 días	Z	,000
	Sig. asintótica(bilateral)	1,000

Nota. De la Tabla 15, se tiene que la cantidad de tejido osteoide no difiere entre grupo laser a 4J y control a 7 y 14 días.

Tabla 16

Prueba de U de Mann Whitney para comparar cantidad de tejido osteoide entre grupos laser 6J y control a los 7 y 14 días

Corte	Tejido Osteoide	
	U de Mann-Whitney	1,500
7 días	Z	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,040
	U de Mann-Whitney	4,500
14 días	Z	-1,183
	Sig. asintótica(bilateral)	,237

Nota. De la Tabla 16, se tiene que la cantidad de tejido osteoide difiere entre grupo laser a 6J y control a 7 días; sin embargo, no se encuentra diferencias a 14 días.

Por tanto, la aplicación de la prueba estadística para contrastar la hipótesis nula, que nos dice que la cantidad de tejido osteoide difiere entre el grupo láser y control a los siete días en los niveles de energía de 2J y 6J respectivamente, obteniendo un estadístico de contraste menor a 0.05 que nos indica rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe diferencias significativas entre la cantidad de tejido osteoide de los grupos control y láser; mientras que a los catorce días se tiene un estadístico de contraste mayor a 0.05 que nos indica no rechazar la hipótesis nula y afirmar que no existen diferencias significativas entre la cantidad de tejido osteoide de los grupos control y láser.

Tabla 17

Comparación de la cantidad de fibroblastos, neovasos, osteoblastos y presencia de tejido osteoide entre grupos laser 2J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos	Neovasos	Osteoblastos	Tejido Osteoide
	U de Mann-Whitney	7,000	7,000	,000	1,500
7 días	Z	-,159	-,160	-2,291	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,874	,873	,022	,040
	U de Mann-Whitney	,000	,000	5,000	1,500
14 días	Z	-2,277	-2,291	-,764	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,023	,022	,445	,040

Nota. De la Tabla 17, se tiene que la cantidad de fibroblastos y neovasos no difiere entre grupo laser a 2J y control a 7 días; pero si se muestra diferencias a los 14 días. La cantidad de osteoblastos y de tejido osteoide si evidencia diferencias con el grupo de control a los 7 días, mientras que no presenta diferencias a los 14 días.

Tabla 18

Comparación de la cantidad de fibroblastos, neovasos, osteoblastos y presencia de tejido osteoide entre grupos laser 4J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos	Neovasos	Osteoblastos	Tejido Osteoide
	U de Mann-Whitney	4,000	1,500	0,000	3,000
7 días	Z	-1,076	-1,845	-2,351	-1,587
	Sig. asintótica(bilateral)	,282	,065	,019	,112
	U de Mann-Whitney	2,000	,000	7,000	7,500
14 días	Z	-1,650	-2,249	-,149	,000
	Sig. asintótica(bilateral)	,099	,024	,881	1,000

Nota. De la Tabla 18, se tiene que la cantidad de fibroblastos, neovasos y de tejido osteoide no difiere entre grupo laser a 4J y control a 7 días; sin embargo, si se encuentra diferencias en la cantidad de osteoblastos y grupo control a 4J. A los 14 días, la cantidad de fibroblastos, osteoblastos y de tejido osteoide no difieren entre grupo laser a 4J y control; mientras que la cantidad de neovasos si difieren en el grupo laser respecto al control.

Tabla 19

Comparación de la cantidad de fibroblastos, neovasos, osteoblastos y presencia de tejido osteoide entre grupos laser 6J y control a los 7 y 14 días

Corte		Fibroblastos	Neovasos	Osteoblastos	Tejido Osteoide
	U de Mann-Whitney	4,000	6,500	,000	1,500
7 días	Z	-1,056	-,304	-2,291	-2,049
	Sig. asintótica(bilateral)	,291	,761	,022	,040
	U de Mann-Whitney	2,000	,000	6,000	4,500
14 días	Z	-1,759	-2,291	-,458	-1,183
	Sig. asintótica(bilateral)	,079	,022	,647	,237

Nota. De la Tabla 19, se tiene que la cantidad de fibroblastos y neovasos no difiere entre grupo laser a 6J y grupo control a 7 días; mientras que la cantidad de osteoblastos y tejido osteoide si presenta diferencias entre ambos grupos. A los 14 días, la cantidad de fibroblastos, osteoblastos y tejido osteoide no difiere entre grupo laser a 6J y grupo control; mientras que la cantidad de neovasos si presenta diferencias con el grupo de control.

V. Discusión de resultados

Posterior a una exodoncia, el espacio óseo dejado por la pieza dental retirada comienza a ser reemplazado por un tejido óseo semejante o igual, esto proceso toma el nombre de reparación ósea. Los mecanismos de este proceso en ocasiones se ven interrumpidos por distintos factores como infecciones, enfermedades sistémicas, trastornos hormonales, uso de algún medicamento, entre otros. Noda et al. (2016); Park et al. (2013); Cirak et al. (2018); Khalli y Noureldin (2019); Llapasca et al. (2017); Masahiro et al. (2016); Márquez et al. (2018); Solmaz et al. (2017); Zein et al. (2017) y Tim et al. (2015), mediante sus investigaciones, han propuesto diversas posibilidades para ayudar y fomentar la formación de hueso, como el injerto óseo, fibrina rica en plaquetas, factor de crecimiento, y la fotobiomodulación por la aplicación del láser de baja intensidad. Este último ha surgido como una alternativa a esta problemática, siendo menos invasiva y de fácil uso, que reduce el tiempo post operatorio y las posibles complicaciones a presentarse.

Los efectos de la fotobiomodulación sobre los tejidos, aunque han sido motivo de innumerables investigaciones, aun no se han registrado parámetros adecuados que se deban usar para cada tratamiento, debido a que la respuesta del organismo es distinta para cada persona; por lo tanto, las dosis no están estandarizadas.

En el tejido óseo, los efectos de la fotobiomodulación se dan de acuerdo a la variación de parámetros como ya se mencionó, pero dentro de estos encontramos el tipo de láser, la potencia, el tiempo y frecuencia de irradiación, longitud de onda, energía, entre otros, que al parecer son dependientes de la dosis.

Korany et al. (2012); Noda et al. (2016); Mergoni et al. (2016); Park et al. (2013) y Park y Kang (2011); tienen investigaciones que fueron tomadas como referencia para la ejecución del presente trabajado, donde se evalúa el efecto de la fotobiomodulación en la reparación ósea en alveolos post exodoncia.

Comparando los diseños de estudio, se identificó que un aspecto clave fue el tipo de espécimen, siendo el modelo experimental más utilizado en las investigaciones sobre la reparación ósea, la rata albina, ya que la estructura y el desarrollo de los eventos fisiológicos que se dan en el proceso de la reparación ósea de esta especie son parecidos al de los humanos (Elsubeihi y Heersche, 2004; Del Fabbro et al., 2011), por lo que también fue considerado en el presente trabajo. Sin embargo, según Nunamaker (1998), la estructura ósea primitiva y la ausencia del sistema de Havers en las ratas albinas, hacen que la reparación ósea sea diferente al de los humanos.

En los estudios de Korany et al. (2012), Mergoni et al. (2016), Park et al. (2013) y Park y Kang (2011), las piezas dentarias a extraer fueron los molares, ya sea derecho o izquierdo pero en su mayoría inferiores; sin embargo, en esta investigación las piezas dentarias extraídas fueron los incisivos superiores derechos, ya que se tiene una mejor visualización y accesibilidad durante proceso quirúrgico, como en la investigación realizada por Llapapasca et al. (2017).

Otro aspecto a tomar en cuenta fue el tipo de láser y la longitud de onda; en investigaciones como Comunian et al. (2017), donde se usa el láser LED a dos longitudes de onda 830 nm y 780 nm; y Mergoni et al. (2016) usando el láser Nad:YAG a una longitud de onda de 1064 nm, se han encontrado buenos resultados a dichos parametros. Aunque se han usado distintos tipos de láser y longitudes de onda, en base a la teoría ya mencionada por Silva et al. (2012), se tiene que el láser infrarrojo a una longitud de onda comprendida dentro de este espectro, presenta un mayor alcance, es decir tiene un mejor efecto en lesiones de mayor profundidad; por lo tanto, es favorable para la reparación ósea. Siendo el más utilizado en la actualidad el láser terapéutico semiconductor diodo AsGaAl, por presentar emisiones dentro del espectro rojo e infrarrojo, con una longitud de onda ya establecida, obteniendo mejores resultados respecto a otros láseres, como se demostró en el trabajo comparativo de Cirak et al.

(2018), donde se demostró que el láser AsGaAl de 830 nm es más eficaz que el láser He-Ne de 655 nm, aunque ambos tengan buenos resultados luego de haberlos usados. Apoyado de esta información y de los estudios realizados por Hamad et al. (2016), Romao et al. (2015) y Llapapasca et al. (2017) en donde se usan el láser AsGaAl de 808 nm, obteniendo unos mejores resultados en la reparación ósea respecto a otros; son tomados como referencia dichas características para la ejecución del presente trabajo.

Respecto a otras características como la energía y la potencia de salida, según Silva et al. (2012), es la cantidad de energía que genera la fotobiomodulación y el daño microtérmico sobre el tejido respectivamente. Se ha demostrado que la fotobiomodulación a menor energía existe mayor actividad celular, mientras a mayor energía se da una inhibición de las funciones celulares. En un estudio reciente de Coskun et al. (2018) se aplicó múltiples energías (4, 8 y 16 J) con potencias variables (50, 100, 200, 300, 400 y 500 mW) a fibroblastos y osteoblastos, donde el tratamiento de fotobiomodulación de 100 mW para 4, 8 y 16 J es el más óptimo para la reparación ósea y el proceso de curación de tejidos; mientras que en el presente trabajo, si bien se tiene la misma potencia de 100 mW por los buenos resultados ya mencionados, difiere con la energía empleada. Se tomó tres parámetros de energía 2 J, 4 J y 6 J, encontrándose una mayor respuesta celular, respecto al trabajo de Llapapasca Cruz et al. (2017), el cual realizó un estudio donde se usó una energía de 1 J a una potencia de 100 mW, consiguiendo una mayor respuesta aunque no muy marcada en las muestras estudiadas; aunque la respuesta celular encontrada en el grupo que se aplicó 4 J fue mayor respecto al grupo de 2 J y este a su vez fue mayor al del grupo de 6 J, en este último la respuesta celular no fue significativa.

Otro factor a tomar en cuenta en las investigaciones fue la cantidad de aplicaciones. En el presente estudio se realizó una sola aplicación de manera directa al alveolo e inmediatamente después de la exodoncia, obteniendo un resultado positivo en casi todos los grupos. Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos por Pretel et al. (2007) y Llapapasca (2017),

concluyendo que una sola aplicación de manera directa a los defectos óseos, acelera el proceso de la reparación ósea. Cirak et al. (2018), Ng et al. (2004), Atasoy et al. (2017), Soares et al. (2021) y Comunian et al. (2017), realizan trabajos con múltiples aplicaciones, obteniendo de igual manera una mejora en la reparación ósea. Khalli y Noureldin (2019), realizó una comparación entre los grupos láser de aplicación única y múltiples, concluyendo que ambos pueden ser igual de eficaces.

Respecto a los periodos de observación, en este estudio se sacrificó a los especímenes a los 7 y 14 días; se analizó de manera comparativa los tipos de células y los cambios encontrados en la etapa temprana de la reparación ósea post exodoncia. Se tomaron dichos periodos ya que la acción de la fotobiomodulación se observa en la etapa temprana; además, podemos encontrar células y estructuras propias del tejido óseo según Cardaropoli et al. (2003). Algunos días de observación concuerdan con los estudios realizados por Mozzati et al. (2011), Noda et al. (2016), Park et al. (2013) y Llapapasca (2017); sin embargo, Soares et al. (2021) quien realizó sacrificios a 1, 2, 3, 5, 7 y 10 días; encontró a los 2, 3 y 5 días una maduración temprana de colágeno y una mayor expresión de osteoblastos a los 5 días; concluyendo que en periodos menores a los utilizados en el presente trabajo se hallan diferencias significativas.

Para el análisis histológico, se realizó un conteo de las células y estructuras nuevas en las etapas propias de la reparación ósea, como la etapa proliferativa donde se midió fibroblastos y neovasos, y la etapa de remodelación, donde se midió los osteoblastos y el tejido oteoide. El conteo de estas células y estructuras específicas de la reparación ósea concuerda con el trabajo realizado por Atasoy et al. (2017).

A los 7 días para el grupo irradiado con 6J, se encontró una diferencia numérica en fibroblastos y neovasos respecto a los otros grupos láser, mientras que en el grupo de 4 J se encontró una menor cantidad, pero solo encontramos una mínima diferencia numérica en el grupo control en cuanto a los neovasos. Khadra et al. (2004), con su estudio concuerdan que el

número de vasos neoformados es mayor en estos primeros días. Sin embargo, Atasoy et al. (2017) no encontró ninguna diferencia relevante en el número de vasos sanguíneos neoformados. Otras estructuras analizadas fueron los osteoblastos y tejido osteoide, se encontró una diferencia numérica en el grupo laser 4J y un menor número en el grupo laser de 6J. Estos resultados son similares al examen histológico que halló Soares et al. (2021) a los 5 y 7 días, donde la expresión de osteoblastos fue mayor en los grupos experimentales. Con respecto al grupo control, todos los grupos láser presentan una mayor cantidad de fibroblastos, excepto el grupo de 4 J; siendo distinto el resultado en la cantidad de neovasos teniendo una diferencia mínima respecto a los grupos laser. No se encontraron osteoblastos ni tejido osteoide en ningún grupo control, mientras que en el estudio de Park y Kang (2011) si se encontró osteoblastos y tejido osteoide en los grupos. Algunos de estos resultados son semejantes al de Mozzati et al. (2011), Noda et al. (2016), Park et al. (2013) y Özyurt et al. (2018) quienes encontraron a los 7 días una mayor cantidad de marcadores osteogénicos y tejido óseo en los grupos irradiados.

A los 14 días para el grupo irradiado con 4 J, los fibroblastos y neovasos se encontraron en mayor cantidad con respecto al grupo de 2 J y 6J, siendo el de 2J el de menor cantidad para fibroblastos; sin embargo, diferencia no fue estadísticamente significativa. Se halla un mayor número de osteoblastos en el grupo irradiado con 2J y un menor número en el grupo laser de 6J; existe tejido osteoide tanto en los grupos de láser como en los grupos de control, sin embargo, el grupo laser de 4J existe tejido osteoide en su totalidad.

La cantidad de osteoblastos entre el grupo control y los grupos irradiados no presenta diferencia significativa; sin embargo, en el tejido osteoide existe diferencia significativa en el grupo de 2J. Los osteoblastos y tejido osteoide, se encontraron en una mayor cantidad en los grupos laser de 2 J y 4 J, siendo mayor en el grupo de 4 J. Para el grupo de 6 J, la cantidad de osteoblastos y presencia de tejido osteoide es menor respecto a los otros grupos. Contrariamente a estos resultados, Bouvet-Gerbetaz et al. (2009) y Coombe et al. (2001)

encontraron que el láser no tuvo ningun efecto sobre la proliferación de los osteoblastos. Por otro lado, Atasoy et al. (2017) no encontró ninguna diferencia relevante en el numero de osteoblastos y tejido óseo neoformado. Ozawa et al. (1998) indicó que existe un aumento de la proliferación de los osteoblastos durante este primer periodo de la reparación ósea; resultado similar al de Llapasca (2017), quien encontró a los 14 días la formacion de tejido osteoide y presencia de osteoblastos; Soares et al. (2021) quien realizó el analisis a los 10 días demostró de igual manera la presencia de estas estructuras pasado la primera fase de la reparación.

El resultado del presente trabajo fue que el efecto de la fotobiomodulación es más positivo a un menor parámetro de energía, para la reparación ósea post exodoncia. Estos resultados son similares a los de Hawkins y Abrahamse (2006) quienes concluyen que las exposiciones a parametros más altos causan estrés celular, lo que reduce la actividad celular e inhibe su proliferación; lo cual difiere del trabajo de Cirak et al. (2018) quien usó diferentes densidades energeticas concluyo que no existe un efecto inhibitor respecto al progreso de la reparacion osea a una mayor densidad, todo lo contrario resulta ser más efectivo. Sin embargo se debe tomar encuesta que los parametros energeticos, de potencia, frecuencia de onda entre otros de estos trabajos son distintos.

VI. Conclusiones

- La fotobiomodulación tuvo un efecto positivo en la reparación ósea post exodoncia a menores parámetros de energía, con la formación de nuevas células y estructuras involucradas en la reparación ósea, a pesar de no ser estadísticamente significativo en algunas comparaciones entre los grupos control y láser.
- Se halló una mayor cantidad de fibroblastos en el grupo láser donde se aplicó un mayor (6J) parámetro de energía, respecto a los demás grupos a los 7 días; mientras que a los 14 días si bien la cantidad de fibroblastos fue menor para todos los grupos láser en contraste al grupo control, el grupo laser 4J fue mayor respecto a los otros grupos láser; sin embargo, no se observó una diferencia significativa en los grupos láser.
- La cantidad de neovasos a los 7 días encontrados en el proceso de la reparación ósea tuvo una mínima diferencia numérica entre el grupo control y los grupos láser; sin embargo, el grupo láser de mayor parámetro de energía presenta mayor cantidad de neovasos respecto a los demás grupos láser; mientras que a los 14 días se encontró una cantidad significativa en el grupo láser 4J, respecto a los otros grupos láser que presentan la misma cantidad.
- Se encontró una mayor cantidad de osteoblastos en los grupos láser de menor parámetro de energía (4J) y menor cantidad en el grupo láser de 6J a los 7 días; los mismos resultados se dan los 14 días donde el grupo láser 2J presenta el mayor número.
- Existe la presencia de tejido osteoide solo en los grupos láser a los 7 días, mientras que a los 14 días hay presencia de tejido osteoide tanto en los grupos de control y de láser; sin embargo, respecto a los grupos de menor parámetro energético (4J) existe presencia de tejido osteoide en su totalidad, seguido del grupo láser 2J.
- Se tiene que la cantidad de células y estructuras formadas como los fibroblastos y neovasos a los 7 días en los grupos láser es mayor, aunque no significativo, asegurando un precursor óseo más consolidado y nutrido. La reparación ósea post extracción es acelerada por la

interacción del láser con el tejido irradiado en parámetros energéticos menores a 6J, demostrando un mayor número de osteoblastos en el grupo láser de 4J a los 14 días; existiendo una diferencia significativa en los grupos láser de menor parámetro energético en comparación con el grupo control.

VII. Recomendaciones

- Realizar otra investigación en la que se pueda comparar el efecto de fotobiomodulación en la reparación ósea a distintos parámetros de energía entre hembras y machos.
- Considerar menores periodos de observación, en donde se podrá analizar el efecto de fotobiomodulación sobre las células a corto plazo o casi de manera inmediata, puesto que existe evidencia científica en la que se puede encontrar estructuras progenitoras, propias del tejido óseo en periodos tempranos; ya sean en minutos, horas o días menos a los tomados en el presente trabajo.
- Ejecutar más estudios sobre la fotobiomodulación diversificando el método de análisis como el análisis de genes, el análisis de histomorfometría, el uso de radiografías, tomografías, entre otras.
- Continuar con la línea de investigación sobre el efecto de la fotobiomodulación a una distinta longitud de onda, tiempo de aplicación o número de aplicaciones; ya que se puede obtener resultados más significativos y favorables, además aún tenemos resultados variables.

VIII. Referencias

- Almeida Lopes, L., Rigau, J., Amaro Zángaro, R., Guidugli Neto, J., & Marques Jaeger, M. M. (2001). Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Laser in Surgery and Medicine*, 29(2), 179-84. <https://doi.org/10.1002/lsm.1107>
- Altan, A. B., Bicakci, A. A., Avunduk, M. C., & Esen, H. (2014). The effect of dosage on the efficiency of LLLT in new bone formation at the expanded suture in rats. *Lasers Med Sci*, 30(1), 255-62. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1645-x>
- Amaroli , A., Colombo, E., Zekiy, A., Aicardi, S., Benedicenti, S., & De Angelis , N. (2020). Interation between Laser Light and Octeoblasts: Photobiomodulation as a Trend in the Management of Sockets Bone Preservation - A Review. *Biology*, 9(409), 9. <https://doi.org/10.3390/biology9110409>
- Amler , M. H. (1969). The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds . *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology* , 27(3), 309-18. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(69\)90357-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(69)90357-0)
- Atasoy, K. T., Korkmaz, Y. T., Odaci, E., y Habci, H. (2017). The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing. *Brazilian Oral Research*, 31(7). <https://doi.org/10.1590 / 1807-3107bor-2017.vol31.0007>
- Bagheri, S., Bell, B. y Khan, H. (2012). *Current therapy in oral and maxillofacial surgery*. Elsevier. <https://books.google.com.pe/books?id=wfYLBAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Curren+therapy+in+oral+and+maxillofacial+surgery&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjGgIu3wrTpAhUmTd8KHW6CDnEQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Current%20therapy%20in%20oral%20and%20maxillofacial%20surgery&f>

- Bagnato , V. S. (2001). Os Fundamentos da Laser. *Fisica na Escola*, 2(2), 4-9.
<http://www.sbfisica.org.br/fne/Vol2/Num2/a02.pdf>
- Baxter , G. D. (1994). Therapeutic lasers, theory and practice. *American Journal of Medicine & Rehabilitation*, 74(4), 327.
https://journals.lww.com/ajpmr/citation/1995/07000/therapeutic_lasers__theory_and_practice.13.aspx
- Baylink, D. J., Finkelman, R. D. y Mohan , S. (1993). Growth factors to stimulate bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(2), 565 - 572.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081326>
- Beltrán, B. y Martínez, J. (2009). Inflamación y cicatrización. En J. A. Martínez (Ed.), *Cirugía oral y maxilofacial* (pp. 249 - 259). El Manual Moderno.
- Bilezikian, J. P., Martin, T. J., Clemens, T. L., y Rosen, C. J. (Eds.). (2020). *Principles of Bone Biology* (4a ed.). Elsevier.
https://books.google.com.pe/books?id=_8CqDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Principles+of+bone+biology&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjJr8fcyLLpAhUnmeAKHUXsBF4Q6AEIMzAB#v=onepage&q=Principles%20of%20bone%20biology&f=false
- Boden , S. D. (2005). The ABCs of BMPs. *Orthop Nurs*, 24(1), 49 – 52.
https://journals.lww.com/orthopaedicnursing/Abstract/2005/01000/The_ABCs_of_BMPs.14.aspx
- Bogdan , C. (2001). Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol*, 2(10), 907-16.
<https://doi.org/10.1038/ni1001-907>
- Bouvet-Gerbettaz , S., Merigo , E., & Rocca , J.-P. (2009). Effects of low-level laser therapy on proliferation and differentiation of murine bone marrow cells into osteoblasts and osteoclasts. *Lasers Surg Med*, 41(4), 291-7. <https://doi.org/10.1002/lsm.20759>

- Boyne , P. J. (1966). Reparación ósea del alveolo postextracción en el hombre. *Surg Oral. Med Oral. Pathol Oral.* https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582012000100003
- Branco, C., Fonseca, R., Oliveira, T., Gomes , V., & Fernandes , A. (2005). Acupuncture as a complementary treatment option to temporomandibular dysfunction: review of the literature. *Rev. Odontología da UNESP*, 34(1), 11-6. <https://www.revodontolunesp.com.br/article/588017ac7f8c9d0a098b4847>
- Camelo , F. (2007). *Avaliacao clínica do efeito da irradiacao pós-operatória do laser de baixa intensidade na cicatrizacao de gengivoplastias em humanos* [Tesis para título, Universidade Federal do Rio Grande do Norte]. Repositorio institucional de la Universidad Federal do Rio Grande do Norte. <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/17039>
- Canellas , J., Medeiros , P. y Figueredo , C. (2018). Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(3), 395 - 414. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.007>
- Cardaropoli , G., Araújo , M., & Lindhe, J. (2003). Dynamic of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*, 30(9), 809-18. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00366.x>
- Cardozo de Martinez , C. A., & Mrad de Osorio , A. (2008). Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 8(2), 46-71. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-47022008000200006&script=sci_abstract&tlng=es
- Carek, P., Dickerson, L., Pharm, D., & Sack , J. (2001). Diagnosis and management of osteomyelitis. *American Family Physician*, 63(12). <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2001/0615/p2413.pdf>

- Carpenter , G., & Cohen , S. (1990). Epidermal growth factor . *The Journal of Biology Chemistry*, 265(14), 7709 – 771. https://www.researchgate.net/profile/Barbara-Mroczkowski/publication/19896008_Epidermal_Growth_Factor/links/00463533d62745fadf000000/Epidermal-Growth-Factor.pdf
- Carvalho, P. S., Bassi, A. P. y Pereira, L. A. (2004). Revisão e proposta de nomenclatura para os biomateriais. *Implant News*, 1(3), 255 - 260. <https://repositorio.usp.br/item/001603385>
- Catao, M. (2004). Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia . *Rev. Bras. Patol. Oral*, 3(4), 214-218. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-412545>
- Cediel, J. F., Cardenas, M. H., Garcia, A., Chuairé, L., Payan, C., Villegas, V., y Sanchez, C. (2009). *Manual de Histología. Tejidos Fundamentales*. Universidad del Rosario. <https://books.google.com.pe/books?id=ca2kuO4iwM0C&printsec=frontcover&dq=Manual+de+Histolog%C3%ADa.+Tejidos+Fundamentales&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiZ7pasp7LpAhWvhOAKHTg5Bw8Q6AEIJjAA#v=onepage&q=Manual%20de%20Histolog%C3%ADa.%20Tejidos%20Fundamentales&f=f>
- Chen , M. H., Huang, Y. C., Sun , J. S., Chao, Y. H. y Chen , M. H. (2014). Second messengers mediating the proliferation and collagen synthesis of tenocytes induced by low-level laser irradiation. *Lasers in Medical Science* , 30(1), 263 - 272. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1658-5>
- Chung , H., Dai , T., & Sharma , S. K. (2012). The nuts and bolts of low level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*, 40(2), 516-33. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- Cirak , E., Özyurt, A., Peker , V. T., Ömeroglu, S., y Güngör , M. N. (2018). Comparative evaluation of various low-level laser therapies on bone healing following tooth extraction: An experimental animal study. *Journal of cranio-maxilo-facial surgery*, 46(7), 1147 - 1152. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.012>.

- Cohen, N., & Cohen - Lévy, J. (2014). Healing processes following tooth extraction in orthodontic cases. *J Dentofacial Anom Orthod*, 17(304). <https://doi.org/10.1051/odfen/2014006>
- Cohick, W. y Clemmons, D. (1993). The insulin-like growth factors. *Annual Review of Physiology*, 55, 137 - 153. <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ph.55.030193.001023>
- Coluzzi, D. J., Convissar, R. A., & Roshkind, D. M. (2016). Laser Fundamentals. En R. A. Convissar (Ed.), *Principles and Practice of Laser Dentistry* (pp. 13). ELSEVIER.
- Comunian, C. R., Custodio, L. A., De Oliveira, L., Dutra, C. E., D'Almeida Ferreira Neto, M., y Rezende, C. M. (2017). Photobiomodulation with LED and laser in repair of mandibular socket rabbit: clinical evaluation, histological, and histomorphometric. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 21(2), 201 - 206. <https://doi.org/10.1007/s10006-017-0619-0>.
- Coombe, A. R., Ho, C. T., & Darendeliler, M. A. (2001). The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells. *Clin Orthod Res*, 4(1), 3-14. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0544.2001.040102.x>
- Coskun, M. E., Coskun, K. A., & Tutar, Y. (2018). Determination of optimum operation parameters for low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser based treatment to induce proliferation of osteoblast and fibroblast cells. *Photomed Laser Surg*, 36(5), 246-252. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4354>
- De Freitas, L., & Hamblin, M. (2017). Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *Journal Sel Top*, 22(3). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>
- Del Fabbro, M., Bortolin, M., & Taschieri, S. (2011). Is autologous platelet concentrate beneficial for postextraction socket healing? A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(9), 891-900. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.04.009>

- Dong-Ju, K., Jae - Kook , C., Cheryl, Y., Ahran, C., Jung-Seok, L., Ui-Won, J., Chang-Sung, K., Seung-Jong, L. y Seong-Ho , C. (2012). Changes in periodontium after extraction of a periodontally-involved tooth in rats. *J Periodontal Implant Sci*, 42(5), 158-165. <https://doi.org/10.5051/jpis.2012.42.5.158>
- Elsubeihi, E. S., & Heersche, J. N. (2004). Quantitative assessment of post-extraction healing and alveolar. *Archives of Oral Biology*, 49(5), 401-412. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996904000044>
- Farina, R., & Trombelli, L. (2012). Wound healing of extraction sockets. *Endodontic Topics*, 25(1), 16-43. <https://doi.org/doi.org/10.1111/etp.12016>
- Fernández, I., Alobera, M. A., Del Canto, M. y Blanco, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 11, 47 - 51. http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv11_i1_p47.pdf
- Franceschi , R. T., Ge, C., Xiao, G., Roca , H., & Jiang , D. (2009). Transcriptional regulation of osteoblasts. *Cells Tissues Organs*, 189, 144-152. <https://doi.org/10.1159/000151747>
- Fukuoka, H., Daigo, Y., Enoki, N., Taniguchi, K., & Sato, H. (2011). Influence of carbon dioxide laser irradiation on the healing process of extraction sockets. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(1), 33-40. <https://doi.org/10.3109/00016357.2010.517556>
- Fullmer , J., Scarfe , W., Kushner, G., Alpert, B., & Farman, A. (2007). Cone Beam computed tomographic findings in refractory chronic suppurative osteomyelitis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 45(5), 364-71. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2006.10.009>
- Gartner , L. y Hiatt, J. (2010). *Texto Atlas de Histología (3a ed.)*. McGraw-Hill Interamericana.
- Gay Escoda , C., & Berini Aytés , L. (2015). *Tratado de Cirugía Bucal*. Ergón .
- Gehron , R. P., Fedarko, N. S., Hefferan , T. E., Bianco , P., Vetter , U. K., Grzesik, W., Friedestein, A., Pluijm, G., Mintz, K., Joven, M., Kerr, J., Ibaraki, K. y Heegaard, A.

- (1993). Structure and molecular regulation of bone matrix proteins. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(2), 483 - 487. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081310>
- Genovese, W. J. (2000). Laser de baixa intensidades: aplicacoes terapeuticas em odontologia. *Lovise Ltda.*
- Gómez de Ferraris , M. E., & Campos Muñoz , A. (2002). Periodoncio de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. En M. E. Gómez de Ferraris, & A. Campos Muñoz, *Histología y embriología bucodental (2a ed.)*. Medica Panamericana .
- Görlach , A., Bertram , K., Hudecova, S., & Krizanoa, O. (2015). Calcium and ROS: a mutuak interplay. *Redox Biol*, 6, 260-271. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.010>
- Götz , W., Gerber , T., Michel , B., Lossdörfer , S., Henke , K. O., & Heinemann , F. (2008). Immunohistochemical characterization of nanocrystalline hydroxyapatite silica gel (NanoBone(s)) osteogenesis: Astudy on biopsies from human jaws. *Clin Oral Implants Res*, 19(10), 1016-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01569.x>
- Guo , S., y DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *J Dent Res*, 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Gutiérrez, G. (2008). El proceso de remodelación ósea. *Medigraphic Artemisa*, 4(3). <https://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot-2008/ot083d.pdf>
- Hamad , S. A., Naif , J. S., & Abdullah , M. A. (2016). Effect of diode laser on healing of tooth extraction socket: an experimental study in rabbits. *J Maxillofac Oral Surg*, 15(3), 308-314. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0842-x>
- Hassumi, J., Mulinari-Santos, G., Fabris , A., Jacob, R., Goncalves, A., Rossi, A., Rodrigues, A., Pèrez, L. y Okamoto, R. (2018). Alveolar bone healing in rats: micro-CT, immunohistochemical and molecular analysis. *J Appl Oral Sci*, 26. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0326>

- Hawkins , D., & Abrahamse , H. (2006). Effect of multiple exposures of low-level therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. *Photomedicine and Laser Therapy* , 24(6), 705-14. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.705>
- Heiskanen, V., & Hamblin, M. (2018). Photobiomodulation: Lasers vs Light Emitting Diodes? *Photochemical & photobiological sciences*, 17(1), 1003-1017. <https://doi.org/10.1039 / c8pp90049c>
- Hernández-Sampieri, R., & Mendoza Torres, C. P. (2018). *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta.* Mc Graw Hill Education. <https://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/?p=2612>
- Hill , P. A., Reynolds , J. J. y Meikle , M. C. (1995). Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and II stimulation of osteoclasts formation and function. *Endocrinology*, 136(1), 124 - 131. <https://doi.org/10.1210/endo.136.1.7828521>
- Hochman, L. (2018). Photobiomodulation Therapy in Veterinary Medicine: A Review. *Topics in Companion An Med*, 33(3), 83-88. <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2018.06.004>
- Honmura , A., Yanase, M., Obata, J., & Haruki, E. (1992). Therapeutic effect of Ga-Al-As diode láser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Laser Surg Med*, 12(4), 441-9. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900120414>
- Hupp , J. R. (2014). Reparacion de la herida. En J. R. Hupp , E. Edward , & R. T. Myron, *Cirugía oral y maxilofacial contemporánea.* ELSEVIER.
- Hupp , J. R., Ellis, E., & Tucker , M. R. (2010). *Cirugía oral y maxilofacial contemporánea (5a ed.)*. Elsevier.
- Jilka, R. L. (2003). Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Medical and pediatric oncology*, 41(3), 182 - 185. <https://doi.org/10.1002/mpo.10334>

- Karu , T. I. (1985). Biological action of low intensity visible monochromatic light and some of its medical applications. En S. Martellucci , & A. N. Chester (Eds.), *Laser Photobiology and Photomedicine*. Springer Book.
- Karu, T. (2010). Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*, 28(2), 159-60. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2789>
- Kawasaki, K., y Shimizu, N. (2000). Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers in Surgery and Medicine*, 26(3), 282 - 291. [https://doi.org/10.1002 / \(sici\) 1096-9101 \(2000\) 26: 3 <282 :: aid-lsm6> 3.0.co; 2-x](https://doi.org/10.1002 / (sici) 1096-9101 (2000) 26: 3 <282 :: aid-lsm6> 3.0.co; 2-x)
- Khadra , M., Kasem , N., Haanaes , H. R., Ellingsen , J. E., & Lyngstadaas , S. P. (2004). Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97(6), 693-700. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.11.008>
- Khalli, N. M., y Noureldin, M. G. (2019). Comparison of Single Versus Multiple Low-Level Laser Applications on Bone Formation in Extraction Socket Healing in Rabbits (Histologic and Histomorphometric Study). *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 77(9), 1760 - 1768. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.03.037>
- Korany, N., Mehanni, S., Hakam, H., y El-Maghraby, E. (2012). Evaluation of socket healing in irradiated rats after diode laser exposure (histological and morphometric studies). *Archives of Oral Biology*, 57(7), 884 - 891. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.01.009>.
- Kreisler , M., Daublander, M., Willershausen, B., & d'Hoedt, B. (2001). Effect of diode laser irradiation on the survival rate of gingival fibroblast cell cultures. *Laser in Surgery and Medicine*, 28(5), 445-50. <https://doi.org/10.1002/lsm.1072>

Kumar , V., Abbas, A. K., Fausto , N. y Aster , J. (2010). *Patología estructural y funcional (8va ed.)*.

Elsevier.<https://books.google.com.pe/books?id=43SdNbLLQ3AC&printsec=frontcover&dq=Patolog%C3%ADa+estructural+y+funcional&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwil4fqs-7TpAhVrlnIEHdUwA0AQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Patolog%C3%ADa%20estructural%20y%20funcional&f=false>

Lanyon , L. E. (1993). Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified Tissue International*, 53(1), 102 - 107. <https://doi.org/10.1007/BF01673415>

Le, A. D., & Brown , J. J. (2012). Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment. En S. Bagheri, B. Bell, & H. Khan (Eds.), *Current therapy in oral and maxilofacial surgery (pp. 7)*. ELSEVIER.

Liang , R., George , R., & Walsh , L. J. (2016). Pulpal response following photo-biomodulation with a 904-nm diode laser: a double-blind clinical study. *Lasers Med Sci*, 31(9), 1811-1817. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2055-z>

Lizarelli , R., Lamano-Carvalho, T., & Brentegani, L. (2000). Histometrical Evaluation of the Healing of the Dental Alveolus in Rats after irradiation with a Low-powered GaAlAs laser. *J Clin Laser Med Surg*, 49. <https://doi.org/10.1117/12.348360>

Lizarelli, R. F. (2010). *Protocolos Clínicos Odontológicos: Uso do Laser de Baixa Intensidade*. MM Optics Ltda-Equipamentos Opticos. <https://livrozilla.com/doc/259275/protocolo-laserterapia-4%C2%AA-edi%C3%A7%C3%A3o>

Llapapasca, C. (2017). *Efecto del láser terapéutico infrarrojo en la reparación ósea post-exodoncia en ratas albinas* [Tesis de título de Pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal] Repositorio institucional de la Universidad Nacional Federico Villarreal. https://repositorio.unfv.edu.pe/discover?filtertype_1=title&filter_relational_operator_1=contains&filter_1=&query=Efecto+del+l%C3%A1ser+terape%C3%BAtico+infrarrojo+

en+la+reparaci%C3%B3n+%C3%B3sea+post-
exodoncia+en+ratas+albinas&scope=UNFV%2F1399&rpp=10

- Maggioni, M., Attanasio, T., & Scarpelli, F. (2010). *Láser en Odontología*. AMOLCA.
- Maluf , A. P., Ughini , G. C., Maluf, R. P., & Pagnoncelli, R. M. (2006). Utilizacao de laser terapeutico em exodoncia de terceiros molares inferiores. *RGO*, 4(1).
<https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v4i1.119>
- Marie , P. J. (2003). Fibroblast growth factor signaling controlling osteoblast differentiation. *Gene*, 316, 23 - 32. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(03\)00748-0](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(03)00748-0)
- Markovic , A., & Todorovic, L. J. (2007). Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(3), 226-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.10.006>
- Márquez Gerbi, M. E., Meirinhos Miranda, J., Almeida De Arruda, J. A., Magalhaes Moreno, L., Macedo Carneiro, V. S., Costa Brasilino, N., Menezes Ferraz, R., Junior Bruñera, A. y Barbosa Pinheiro, L. (2018). Photobiomodulation Therapy in Bone Repair Associated with Bone Morphogenetic Proteins and Guided Bone Regeneration: A Histomorphometric Study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 36(11), 581-588.
<https://doi.org/10.1089/pho.2017.4421>
- Mergoni , G., Vescovi , P., & Sala, R. (2016). The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. *Support Care Cancer*, 24(2), 807-813. Doi: 10.1007/s00520-015-2847-x
- Mester, E., Szende , B., & Gartner, P. (1968). The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother*, 9(5), 6-621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5732466/>
- Meza-Mauricio, E., Lecca-Rojas, M. P., Correa-Quispilaya, E., Ríos-Villasis K. (2014). Fibrina rica en plaquetas y su aplicación en periodoncia: revisión de literatura. *Revista*

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552014000400011

Mozzati , M., Martinasso, G., Cocero, N., Pol, R., Maggiora , M., Muzio, G., & Canuto , R. A. (2011). Influence of superpulsed laser therapy on healing processes following tooth extraction. *Photomedicine and Laser Surgery*, 29(8), 565-71. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2921>

Mrad de Osorio, A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3RS de Russel. *Revista Colombiana de Bioética*, 1(1), 163-183. <https://www.redalyc.org/pdf/1892/189217283010.pdf>

Mundy, G. R. (1993). Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *Journal of bone and mineral research*, 8(2), 505 - 510. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081315>

Muñoz Torres , M., Mezquita Raya, P., & Lopez Rodriguez , F. (2000). Utility of bone remodelling markers. *Endocrinología y Nutrición*, 47(9), 267-276. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-utilidad-marcadores-remodelado-oseo-12587>

Navarro , C. (2008). *Tratado de cirugía oral y maxilofacial (1a ed.)*. Arán.

Ng, G., Fung , D., Leung , M., & Guo , X. (2004). Ultrastructural comparison of medial collateral ligament repair after single or multiple applications of GaAlAs laser in rats. *Lasers Surg Med*, 35(4), 317-23. <https://doi.org/10.1002/lsm.20077>

Nica, D., Heredea, E., & Todea, D. (2019). Alveolus soft and bone tissue regeneration after laser biomodulation - a histological study. *Rom J Morphol Embryol*, 60(4), 1269-1273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239104/>

Noba , C., Volpi Mello-Moura, A. C., Gimenez, T., Kerber Tedesco, T., & Moura-Netto, C. (2017). Laser for bone healing after oral surgery: systematic review. *Lasers in Medical Science*, 33(3), 667-674. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2400-x>

- Noda , M., Aoki , A., Mizutani , K., Lin , T., Komaki, M., Shibata, S. y Izumi , Y. (2016). High-Frequency Pulsed Low-Level Diode Laser Therapy Accelerates Wound Healing of Tooth Extraction Socket: An In Vivo Study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(10), 955-964. <https://doi.org/10.1002/lsm.22560>
- Nunamaker , D. M. (1998). Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, 355, pp.556-565. https://journals.lww.com/corr/Abstract/1998/10001/Experimental_Models_of_Fracture_Repair_.7.aspx
- Oltra Arimon, D., España Tost, A. J., Berini Aytés , L., & Gay Escoda, C. (2004). Applications of low level laser therapy in dentistry. *RCOE*, 9(5). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000500003
- OTSU, S. Y. (12 de septiembre de 2012). *Poder Judicial* . Recuperado el 30 de octubre de 2018, de https://www.pj.gob.pe/wps/wcm/connect/3404cc004cb49c02bf5dbf3a763bb84b/D_Etica_Jueces_120912.pdf?MOD=AJPERES
- Ozawa , Y., Shimizu , N., Kariya , G., & Abiko , Y. (1998). Low energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22(4), 347-54. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(97\)00294-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(97)00294-9)
- Özyurt , A., Elmas , C., Seymen , C., Peker , V., Altunkaynak, B., & Güngör , M. (2018). Effects of low-level laser therapy with a herbal extract on alveolar bone healing. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(2). <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.10.014>
- Pardo Caballos, A. (2005). Ética de la experimentacion animal. Directrices legales y éticas contemporáneas. *Cuadernos Bioéticos* XVI, 16(3), 394-409. <https://www.redalyc.org/pdf/875/87512622006.pdf>

- Park , J. J., & Kang, K. L. (2011). Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study. *Lasers Med Sci*, 27(1), 223-30. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0944-8>
- Park, J. B., Ahn, S.J., Kang , Y.G., Kim, E.C., Heo, J. S., y Kang, K. L. (2013). Effects of increased low-level diode laser irradiation time on extraction socket healing in rats. *Lasers in Medical Science*, 30(2), 719 - 726. <https://doi.org/10.1007 / s10103-013-1402-6>.
- Piaggio Bravo, L. A., & Sacsquispe Contreras , S. J. (2008). Comparación histologica de la reparación ósea alveolar post exodoncia utilizando una membrana colágena tipo esponja y un material de sulfato de calcio. *Revista de Estomatología Herediana*, 18(2), 93. Doi: <https://doi.org/10.20453/reh.v18i2.1838>
- Petrokovski, J., & Massler, M. (1967). Ridge Remodeling after Tooth Extraction in Rats. *J Dent Res*, 46(1), 222-31. <https://doi.org/10.1177/00220345670460011501>
- Pretel , H., Lizarelli , R., & Ramalho , L. (2007). Effect of low-level laser therapy on bone repair: Histological study in rats. *Lasers Surg Med*, 39(10), 788-96. <https://doi.org/10.1002/lsm.20585>
- Quiroz , K. (2013). *Comparacion histológica del aloinjerto y xenoinjerto en la cicatrización alveolar post exodoncia en Cavia porcellus* [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional Federico Villarreal.
- Rajkumar, G., Hemelatha, M., Shashikala, R., & Veerendra, D. (2010). Recurrent chronic suppurative osteomyelitis of the mandible . *Indian Journal Dental Research*, 21(4), 606-8. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74229>
- Repka Ramirez , M. S., & Baraniuk , J. N. (2002). Histamine in health and disease. *Clinical Allergy and Immunology*. 17, 1-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113214/>
- Resnik, R. y Misch, C. (2018). *Misch.Complicaciones en implantología oral*. Elsevier. <https://books.google.com.pe/books?id=iXdaDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Mis>

ch.Complicaciones+en+implantolog%C3%ADa+oral&hl=es-

419&sa=X&ved=0ahUKEwjgmoPSILTpAhXEm-

AKHWUvDAcQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Misch.Complicaciones%20en%20implantol
og%C3%ADa%20oral&f=false

Reynaga, B., & Zeni, S. N. (2009). Biochemical markes of bone remodelling. Clinical utility. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 43(2), 177-93.

<https://www.redalyc.org/pdf/535/53516746002.pdf>

Rodrigo, S. M., Cunha, A., Pozza, D. H., Blaya, D. S., Moraes, J. F., Weber, J. B., & De Oliveira , M. G. (2009). Analysis of the Systemic Effect of Red and Infrared Laser Therapy on

Wound Repair. *Photomedicine and Laser Surgery*, 27(6), 929-35.

<https://doi.org/10.1089/pho.2008.2306>

Rodrigues de Miranda, J., Gouurlart , I., Moreira, M. S., Dominguez Martins, M., Rodriguez

Gonzales, A., & Yoshimoto, M. (2018). Histologic evaluation of early bone regeneration treated with simvastatin associated with low level therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*,

34(3), 658-664. <https://doi.org/10.11607/jomi.6990>

Romao , M. M., Marques , M. M., Cortes , A. R., Horliana , A., Moreira, M., & Lascala , C.

(2015). Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair iniduced by laser phototherapy: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*,

44(12), 1521-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.08.989>

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2006). *Histología: Texto y atlas color con biología celular y molecular* (5ta ed).Panamericana.

<https://books.google.com.pe/books?id=NxYmIRZQi2oC&pg=PA136&dq=preparacion+de+laminas+histologicas&hl=es->

419&sa=X&ved=0ahUKEwii7aXOpv_jAhUluVvKHfoiCrMQ6AEIMjAC#v=onepage&

q=preparacion%20de%20laminas%20histologicas&f=false

- Ross, R., Raines, E. W., & Bowen-Pope, D. F. (1986). The biology of the platelet-derived growth factor. *Cell*, 46(2), 155 - 169. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90733-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90733-6)
- Shetty, V., & Schwartz, H. C. (2006). Wound Healing and perioperative care. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 18(1), 107-13. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2005.09.004>
- Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M., Chang, M. S., & Luethy, R. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309 - 319. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80209-3)
- Soares, L. N., Tocchini de Feguedo, F. A., Da Silva Mira, P. C., Manfrin Arnez, M. F., Nakane, M. A., Macedo, L., Kuchler E. C. & Sasso, M. B. (2021). Low-level laser therapy (LLLT) improves alveolar bone healing in rats. *Lasers in Medical Science*, 37(2), 961-969. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03340-y>
- Solmaz, H., Ulgen, Y., & Gulsoy, M. (2017). Photobiomodulation of wound healing via visible and infrared laser irradiation. *Laser Med Sci*, 32(4), 903-910. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2191-0>
- Stein, A., Benayahu, D., Maltz, L., & Oron, U. (2005). Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed Laser Surg*, 23(2), 161-6. <https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.161>
- Sulewski, J. G. (2016). Einstein's "Splendid Light": Origins and Dental Applications. En R. A. Convissar, *Principles and Practice of Laser Dentistry*. St. Louis. Elsevier.
- Szpaderska, A. M. (2003). Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res*, 82(8), 621-6. <https://doi.org/10.1177/154405910308200810>
- Takashima, J., Keda, Y., Komiyama, Y., Hayashi, M., Kishida, A. & Ohsaki, A. (2007). New constituents from the leaves of morinda citrifolia. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55(2), 343 - 5. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.343>

- Thaís, D., Almeida-Lopez, L. y Simões, M. (2012). Terapia Laser de Baxia Potência na Reparacao Tecidual. En A. Silva, M. Simões, y S. C. Nuñez (Eds.), *Laser de Baixa Potência: Principios Básicos e Aplicões Clínicas Na Odontologia* (p. 69). Elsevier.
- Tim, C., Bossini , P., Kido, H., Malavazi , I., Kress, M., Carazzolle, M., Parizotto N., y Renno , A. (2015). Effects of low-level laser therapy on the expression of osteogenic genes during the initial stages of bone healing in rats: a microarray analysis. *Lasers in Medical Science*, 30(9), 2325 - 2333. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1807-5>.
- Toy , E., Oztürk , F., Alindis , S., Kozacioglu, S., & Toy, H. (2014). Effects of low-intensity pulsed ultrasound on bone formation after the expansion of the inter-premaxillary suture in rats: Ahistologic and immunohistochemical study. *Aust Orthod J*, 30(2), 176-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549520/>
- Turrens , J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal Physiol*, 552(2), 335-44. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>.
- Uchoa Lins, R. D., Dantas, E. M., Raposo Lucena, K. C., Chaves Vasconcelos, M. H., Granville Garcia, A. F., & Carvalho Neto, L. G. (2010). Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. *An Bras Dermatol*, 85(6), 849-55. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000600011>
- Ulma , R. M., Aghaloo, T. L., & Freymiller, E. G. (2013). Wound Healing. En R. J. Fonseca, H. D. Barber , M. P. Powers, & D. E. Frost (Eds.), *Oral and Maxillofacial Trauma (pp. 10)*. Elsevier.
- Vielma, E., Garrido, M., & Yuncosa, M. (2012). Aplicaciones del Láser en la Odontología. *Acta Bioclinica*. <https://docplayer.es/13674638-Acta-bioclinica-aplicaciones-del-laser-en-la-odontologia-1-estudiantes-facultad-de-odontologia-universidad-de-los-andes.html>

- Vladimirov, Y. A., Osipov, A. N., & Klebanov, G. I. (2004). Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochemistry (Mosc)*, 69(1), 81-90. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000016356.93968.7e>
- Walsh , L. J. (1997). The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Austr. Dental J*, 42(4), 247-54. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00129.x>
- Ward, B. B., Edwards, S. P., & Feinberg, S. F. (2004). Healing of traumatic injuries. En R. J. Fonseca, R. V. Walker, & N. J. Betts (Eds), *Oral and maxillofacial trauma* (pp. 14-15). Saunders.
- Yamaguchi , A., Komori , T. y Suda , T. (2000). Regulation os osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocrine Reviews*, 21(4), 393 - 411. <https://doi.org/10.1210 / edrv.21.4.0403>
- Young, B., Woodford, P., y O'Dowd, G. (2014). *WHEATER'S Functional Histology (6a ed.)*. Elsevier Churchill Livingstone. <https://books.google.com.pe/books?id=HUIYAQAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Functional+Histology&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj34bzksrLpAhXRTd8KHebIDpsQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Functional%20Histology&f=false>
- Zein , R., Selting, W., & Benedicenti, S. (2017). Effect low- level laser therapy on bone regeneration during osseointegration and bone graft. *Photomedicine and Laser Surgery*, 35(12), 649-658. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4275>

IX. Anexos

Anexo A: Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Operacionalización De Variables					Metodología				
	GENERAL	GENERAL	VARIABLES	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	VALOR	DISEÑO	POBLACION	INSTRUMENTOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	
¿Cuál es el efecto del tiempo de irradiación del láser terapéutico infrarrojo en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas?	Analizar el efecto del tiempo de irradiación del láser terapéutico infrarrojo en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas.	El tiempo de irradiación del láser terapéutico infrarrojo influye significativamente en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas.	Reparación ósea post exodoncia	Granulación	Conteo de fibroblastos	Razón	0 - x	Tipo de estudio: Longitudinal Comparativo Prospectivo	Ratas Albinas machos (<i>Rattus norvegicus albinus</i>) de la cepa <i>Holtzman</i> , obtenidas del Bioterio de la Universidad Agraria de La Molina.	° Ficha de identificación que consta de características básicas del espécimen.	Análisis descriptivo: medidas de tendencia central y de dispersión para representar los datos. Se utilizará gráficas estadísticas como diagrama de cajas.	
					Conteo de neovasos							
					Maduración							Conteo de osteoblastos
					Conteo de tejido osteoide							
¿Cuál es el efecto del tiempo de irradiación del láser terapéutico infrarrojo en la reparación ósea post exodoncia en ratas albinas?	ESPECIFICOS	ESPECIFICOS	Tiempo de irradiación				° 10 seg ° 30 seg ° 60 seg	Diseño: Experimental	Muestra: 42 ratas albinas machos de la cepa <i>Holtzman</i> ,	° Ficha de recolección de datos propiamente dicha, en donde se anotara el tipo de experimentación, tiempo de irradiación, día de sacrificio y análisis histológico.	Análisis inferencial: Pruebas de normalidad de los datos y de hipótesis de diferencia a un nivel de confianza 95%, aceptando un error tipo I del 5%.	
	1. Comparar la cantidad de fibroblastos encontrados en distintos tiempos de irradiación.	1. La cantidad de fibroblastos encontrados aumentan a distintos tiempos de irradiación.										
	2. Comparar la cantidad de osteoblastos encontrados en	2. La cantidad de osteoblastos encontrados aumentan a distintos										

	<p>distintos tiempos de irradiación.</p> <p>3. Comparar la cantidad de tejido osteoide encontrado en distintos tiempos de irradiación.</p> <p>4. Comparar el grado de reparación ósea entre los tiempos de irradiación por grupos.</p>	<p>tiempos de irradiación.</p> <p>3. La cantidad de tejido osteoide encontrado aumenta a distintos tiempos de irradiación.</p> <p>4. El grado de reparación ósea aumenta a distintos tiempos de irradiación por grupos.</p>									
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo B: Ficha de identificación

ESPECIMEN N° ____			
EDAD			
PESO			
GRUPO:	<input type="radio"/> CONTROL (C)	<input type="radio"/> LÁSER (L)	
SUBGRUPO:	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3

Anexo C: Ficha de recolección de datos

FECHA DE INICIO:		FECHA DEL FINAL:	
TIPO DE EXPERIMENTACIÓN:			
<input type="radio"/> CON FOTOBIMODULACIÓN		<input type="radio"/> SIN FOTOBIMODULACIÓN	
TIEMPO DE EXPERIMENTACIÓN:			
<input type="radio"/> 7 DÍAS		<input type="radio"/> 14 DIAS	
PARÁMETROS DE ENERGÍA			
<input type="radio"/> 2J	<input type="radio"/> 4J	<input type="radio"/> 6J	
ANÁLISIS HISTOLÓGICO			
<input type="radio"/> FIBROBLÁSTOS:		<input type="radio"/> OSTEÓBLASTOS:	
<input type="radio"/> NEOVASOS:		<input type="radio"/> TEJIDO OSTEÓIDE:	
OBSERVACIONES:			

**Anexo D: Permiso para el uso del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de
Odontología de la Universidad Nacional Federico Villarreal**

	Universidad Nacional Federico Villarreal	FACULTAD DE ODONTOLOGIA
"AÑO DE LA LUCHA CONTRA AL CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"		CARGO
OFICINA DE GRADOS Y GESTIÓN DEL EGRESADO		
Pueblo Libre, 9 de octubre de 2019		
Mg. ELOY JAVIER MENDOZA GARCIA DIRECTOR (e)- DEPARTAMENTO ACADÉMICO FACULTAD DE ODONTOLOGÍA Presente .-		
De mi especial consideración:		
Tengo el agrado de dirigirme a usted, con la finalidad de presentarle a la Bachiller GARCÍA SALDAÑA, MARJORIE ROCÍO , quien se encuentra realizando su trabajo de tesis titulada:		
EFFECTO DEL TIEMPO DE IRRADIACIÓN DEL LÁSER TERAPÉUTICO INFRARROJO EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS		
En tal virtud, mucho agradeceré le brinde las facilidades del caso a la Srta. García para la recopilación de datos en el Laboratorio de Fisiología, lo que le permitirá desarrollar su trabajo de investigación.		
Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para renovar le los sentimientos de mi especial consideración.		
Atentamente,		
  Mg. CARMEN ROSA HUAMANI PARRA JEFE (e) OFICINA DE GRADOS Y GESTIÓN DEL EGRESADO		
Se adjunta: Protocolo de Tesis		
034-2019		
CRHP/LVB		

Anexo E: Fotografías de la Prueba Piloto

1. Muestra



2. Manipulación del espécimen



3. Sedación (vía subcutánea)



4. Efecto de la anestesia



5. Anestesia infiltrativa



6. Extracción dental





7. Aplicación láser



8. Muestras



**Anexo F: Constancia Adquisición de Especímenes del Bioterio de la Universidad
Agraria de la Molina**



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
FACULTAD DE ZOOTECNIA - DEPARTAMENTO ACADEMICO DE NUTRICION
LABORATORIO DE EVALUACION NUTRICIONAL DE ALIMENTOS

"Año de la Universalización de la Salud"

CONSTANCIA DE ADQUISICIÓN RATAS ALBINAS

Que la Bach. MARJORIE ROCIO GARCIA SALDAÑA, en la ejecución de la investigación titulada: "EFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE ENERGÍA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS", ha utilizado 42 especímenes hembras de la Cepa Holtzman, adquiridas en nuestro Laboratorio de Evaluaciones Biológicas-BIOTERIO-, con edades de entre 9 a 12 semanas y peso corporal de 200 a 280 gramos. Dichas ratas albinas fueron alimentadas con una ración de 25 a 30 gramos diarios de comida estándar para ratas y la administración de agua fue ad libitum.

Se expide la presente para los fines pertinentes.

La Molina, 21 de Enero del 2020


Dr. Carlos Gómez Bravo
Jefe del Laboratorio de Evaluación
Nutricional de Alimentos



**Anexo G: Recibos de la Adquisición de los Especímenes, Alimento, Cuidado,
Jaulas, Limpieza y Uso del Laboratorio**



FUNDACIÓN PARA EL DESARROLLO AGRARIO
LABORATORIO DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE ALIMENTOS
 (RUC: 20101259014)

"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"

PROFORMA N° 0291/2019

SOLICITANTE : MARJORIE ROCIO GARCÍA SALDAÑA

FECHA : La Molina, 04 de Octubre del 2019

=====

Es grato dirigirme a usted, para saludarlos y hacerles llegar el presupuesto respectivo por los servicios solicitados:

**PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN DE EXPERIMENTO SEGÚN LOS COSTOS DE LOS
SERVICIOS REQUERIDOS**

Item	Descripción	Costo Unit. (S/.)	Cantidad solicitada	Subtotal (S/.)
1	Alimento p/ratas, Kg.	5.00	16	80.00
2	Ambiente, x 15 días	300.00	01	300.00
3	Jaula de crecimiento x 15 días, unid.	7.50	42	315.00
4	Apoyo técnico	50.00	01	50.00
TOTAL A CANCELAR				745.00

Los precios incluyen IGV. Cotización válida por 30 días.

Condiciones de pago: al contado o a través de depósito a la Cta. Cte. BCP S/. 191-0031059-0-26,

FUNDACION PARA EL DESARROLLO AGRARIO

CCI – BCP 002-191-000031059026-50

Sin otro particular, me despido de ustedes.

Atentamente,

Ing. Esteban Cisneros Rodriguez
 Coordinador del Laboratorio de
 Evaluación Nutricional de
 Alimentos



FUNDACION PARA EL DESARROLLO AGRARIO
Jr. Camilo Carrillo N° 325 - Jesús María - Lima - Lima

Punto de emisión : Av. La Molina s/n La Molina - Lima - Lima

Página Web: www.fidaweb.com

RUC: 20101259014
BOLETA DE VENTA ELECTRÓNICA
B215 - 00001600

Fecha : 20/01/2020
Identificación: DOC. NACIONAL DE IDENTIDAD
N° Identificación: 73063159
Nombre: MARJORIE ROCIO SALDAÑA GARCÍA
Dirección: --LIMA-LIMA

DESCRIPCIÓN	UND.	CANTIDAD	PRECIO UNIT.	IMPORTE
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	NIU	1.00	1,105.00	1,105.00

SON: MIL CIENTO CINCO Y 00/100 SOLES

TOTAL GRÁVADA	TOTAL EXONERADA	TOTAL DSCTO.	VALOR VENTA	IMPUESTO	ISC	IMPORTE TOTAL
S/ 936.44	S/ 0.00	S/ 0.00	S/ 936.44	S/ 168.56	S/ 0.00	S/ 1,105.00

Autorizado mediante resolución N° 0320050000973 /SUNAT

0y6BDkJL5DbIlgDonnPOIROch6FM Puede descargar su comprobante desde el sitio: <http://consulta.fidaweb.com.pe>



**Anexo H: Permiso para el uso del Laboratorio del Bioterio de la Universidad
Agraria de la Molina**

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
FACULTAD DE ZOOTECNIA - DEPARTAMENTO ACADEMICO DE NUTRICION
LABORATORIO DE EVALUACION NUTRICIONAL DE ALIMENTOS

"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"

La Molina, 04 de Diciembre del 2019
LENA 122/2019

Señor Ingeniero
ENRIQUE RAUL ADAMA ROJAS
Jefe, Unidad de Servicios
Generales

Presente:


De mi consideración:


Mediante la presente tengo a bien solicitar a usted **AUTORIZACION DE INGRESO** al campus universitario durante todo el mes de diciembre del presente año hasta el 05 de enero del 2020, incluyendo fines de semana y feriados, al siguiente personal:



- **GARCÍA SALDAÑA MARJORIE ROCÍO** DNI N° 73063159
- **LLAPAPASCA CRUZ CHRISTIAN PAOLO** DNI N° 45505501
- **LUDUEÑA SANCHEZ FIORELLA STEPHANIE** DNI N° 75444421
- **JIMENEZ SERGIO** DNI N° 07873354

Dicho personal realizará actividades que comprenden limpieza y desinfección de ambiente, así como alimentación y manejo de los animales experimentales en el Laboratorio de Evaluaciones Biológicas – BIOTERIO; correspondientes a un trabajo de investigación.

Sin otro particular y agradeciendo su atención a la presente, quedo de usted.


Dr. Carlos Gómez Bravo
Jefe, Laboratorio de Evaluación
Nutricional de Alimentos - LENA



cc. Oficina de Seguridad Integral
GPP/cv.

Av. La Molina s/n Lima 12. E-mail: lena@lamolina.edu.pe
Teléfonos: 614-7800 Anexo: 266 / Directo 348-0830

Anexo I: Fotografías de la Ejecución

1. Instalación de los especímenes



2. Pesaje diario del alimento



3. Instalación del instrumental y campos quirúrgicos



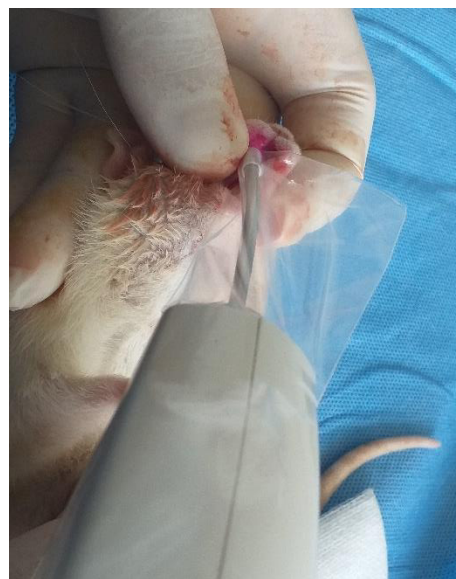
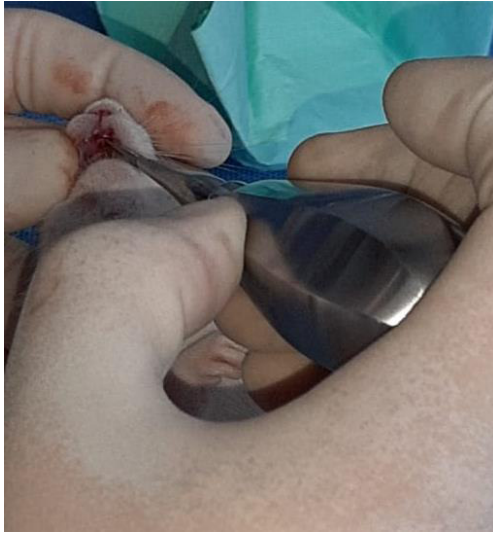
4. Sedación, asepsia y antisepsia



5. Anestesia infiltrativa



6. Extracción dental y aplicación del láser



7. Sacrificio de los especímenes y obtención de la muestra

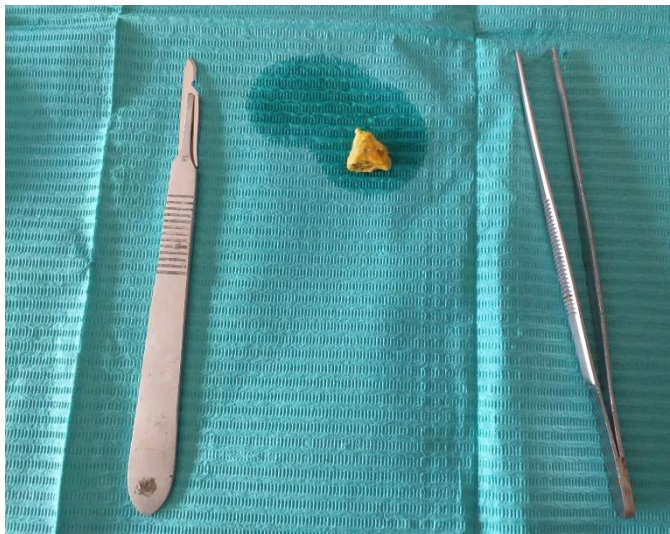


8. Corte de la muestra



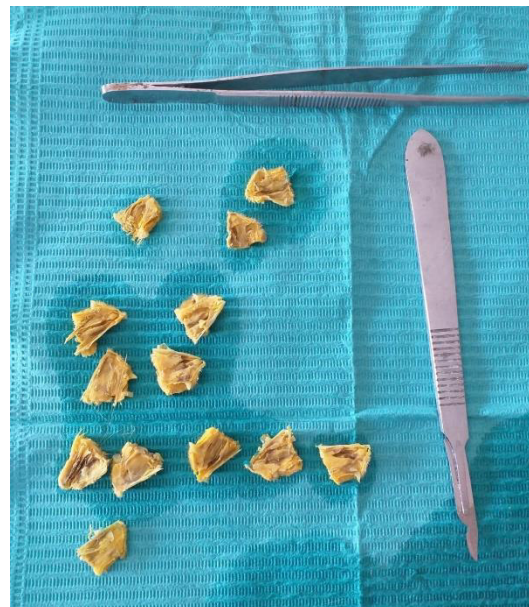
SE RETIRA EL TEJIDO BLANDO DE LA MUESTRA





MUESTRA
DESCALCIFICADA

CORTE DE LA
MUESTRA
DESCALCIFICADA



**Anexo J: Permiso de ejecución de la Facultad de Odontología de la Universidad
Nacional Federico Villarreal**



Universidad Nacional
Federico Villarreal

**FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA**

AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD

OFICINA DE GRADOS Y GESTIÓN DEL EGRESADO

CONSTANCIA

LA OFICINA DE GRADOS Y GESTIÓN DEL EGRESADO DE LA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLARREAL

DEJA CONSTANCIA:

Que el presente, tema: "EFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE ENERGÍA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS", del Plan de Tesis de la Bachiller GARCÍA SALDAÑA, MARJORIE ROCÍO se encuentra APROBADO, según (R.R. N°2900-2018-CU-UNFV y su modificatoria R.R. N°4211-2018-CU-UNFV) para su ejecución y dar término, para la obtención del Título Profesional de Cirujano Dentista, de acuerdo a las pautas y correcciones respectivas.

Se expide la presente constancia a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Pueblo Libre, 12 de febrero de 2020



Carmen Rosa Huamaní Parra
Mg. CARMEN ROSA HUAMANÍ PARRA

JEFA (e)

OFICINA DE GRADOS y GESTIÓN DEL EGRESADO

N° 006-2020 – DUPL.CAMB.TIT

CRHP/LVB

Anexo K: Constancia de Ejecución de la Universidad Agraria de la Molina



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
 FACULTAD DE ZOOTECNIA - DEPARTAMENTO ACADEMICO DE NUTRICION
 LABORATORIO DE EVALUACION NUTRICIONAL DE ALIMENTOS

"Año de la Universalización de la Salud"

CONSTANCIA DE EJECUCIÓN DE INVESTIVACIÓN

El que suscribe el presente certifica:

Que la **Bach. MARJORIE ROCIO GARCIA SALDAÑA**, ha culminado satisfactoriamente la ejecución de la investigación titulada: "EFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE ENERGÍA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS", habiendo hecho uso del Laboratorio de Evaluaciones Biológicas-BIOTERIO-, durante el periodo del 13 de diciembre del 2019 al 16 de enero del 2020.

Se extiende el presente para los fines que el interesado estime conveniente.



[Firma manuscrita]
Dr. Carlos Gómez Bravo
 Jefe del Laboratorio de Evaluación
 Nutricional de Alimentos

Lima, 21 de Enero del 2020

Anexo L: Constancia del Procesamiento y Lectura de Láminas

Lima, 29 de Abril del 2022.

El laboratorio de Patología Bucal; Diagnocentro Bucal, mediante el presente documento:

CERTIFICA:

Haber brindado su servicio de laboratorio y microscopía en histopatología bucal para el desarrollo de la tesis titulada: "EFECTO DE LA FOTOBIMODULACIÓN A DISTINTOS PARÁMETROS DE ENERGÍA EN LA REPARACIÓN ÓSEA POST EXODONCIA EN RATAS ALBINAS" de la autora Bach. Marjorie Rocío García Saldaña.

Se realizaron 36 láminas histológicas en coloración Hematoxilina Eosina a partir de las muestras procedentes del maxilar superior de las ratas albinas y posterior evaluación histológica mediante estereomicroscopio y microscopio óptico trinocular utilizando la cámara Axiocam ERc5s y software Zen Lite para el registro de las microfotografías.

Se expide el presente documento para fines pertinentes del interesado.

Luciano H. Matos Valdez CD. Esp. Mg.
Medicina y Patología Estomatológica
COP: 21497 - RNE: 2224

Anexo M: Fotografía de las Láminas Histológicas

Figura 1: Lámina histológica de neovasos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo control

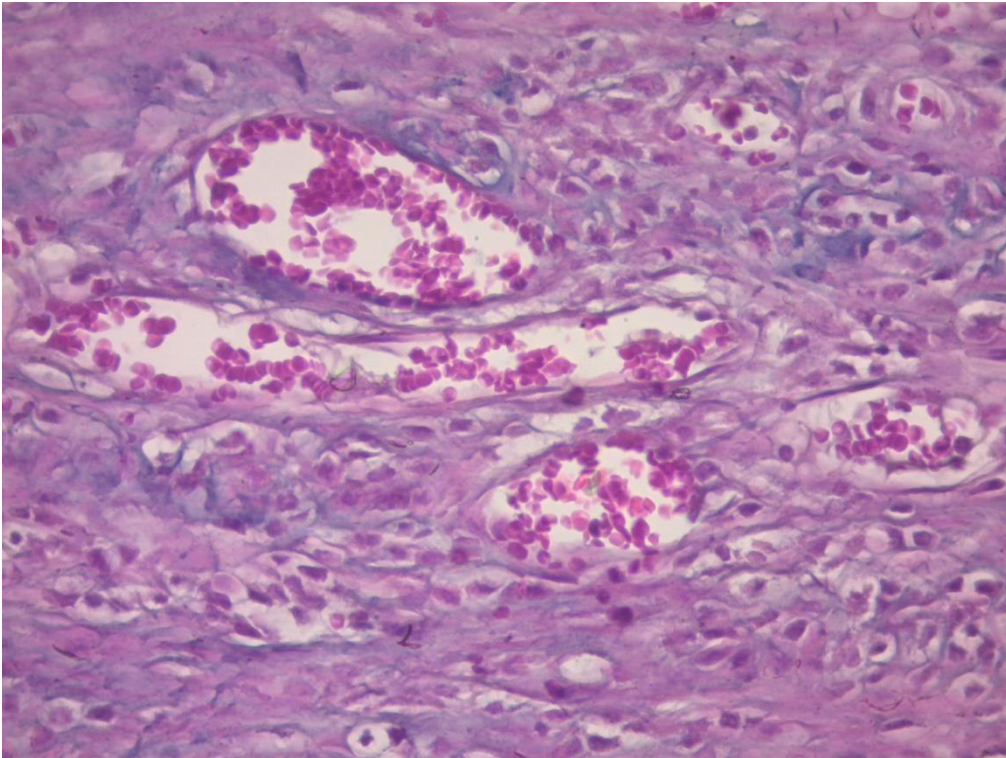


Figura 2: Lámina histológica de fibroblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo control

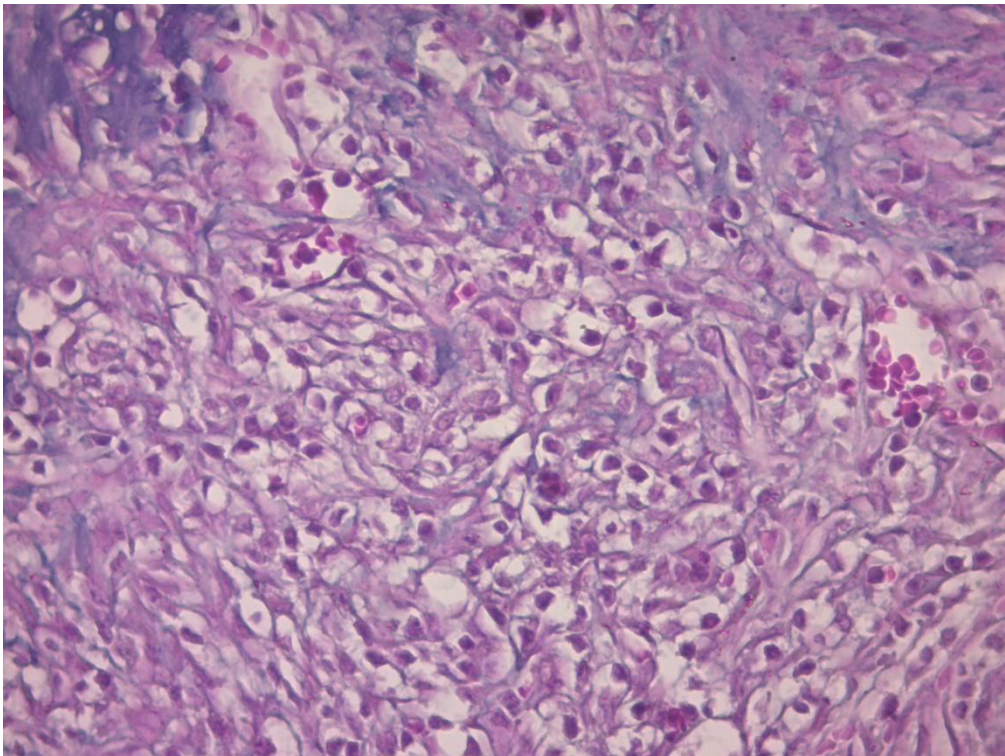


Figura 3: Lámina histológica de neovasos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

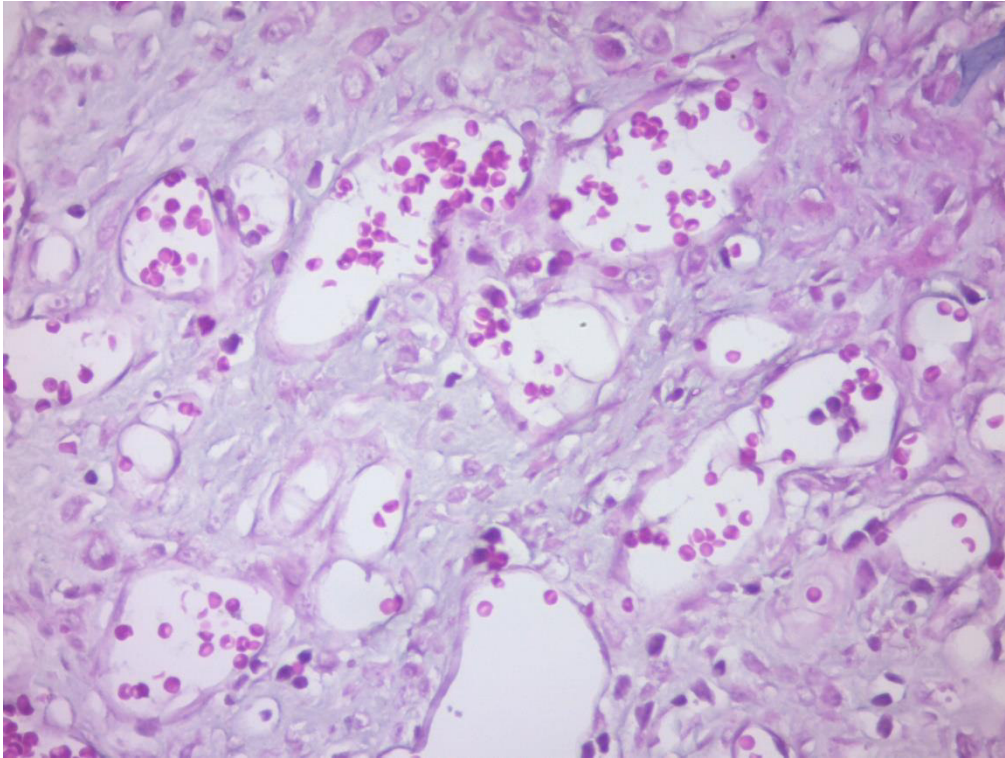


Figura 4: Lámina histológica de fibroblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

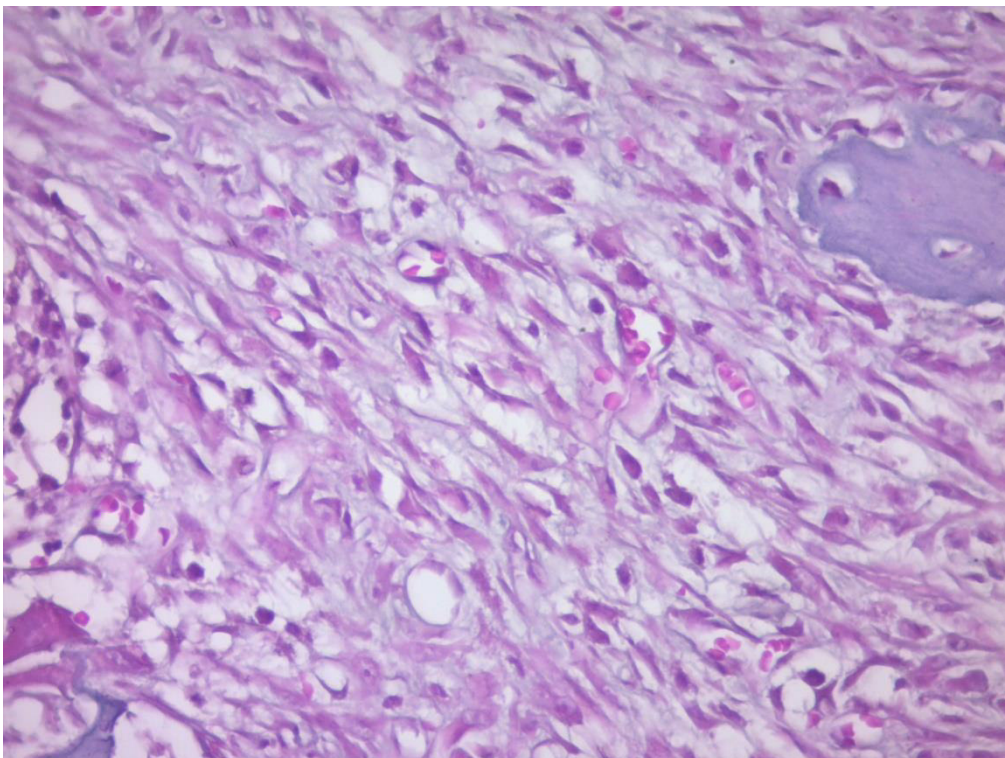


Figura 5: Lámina histológica de osteoblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

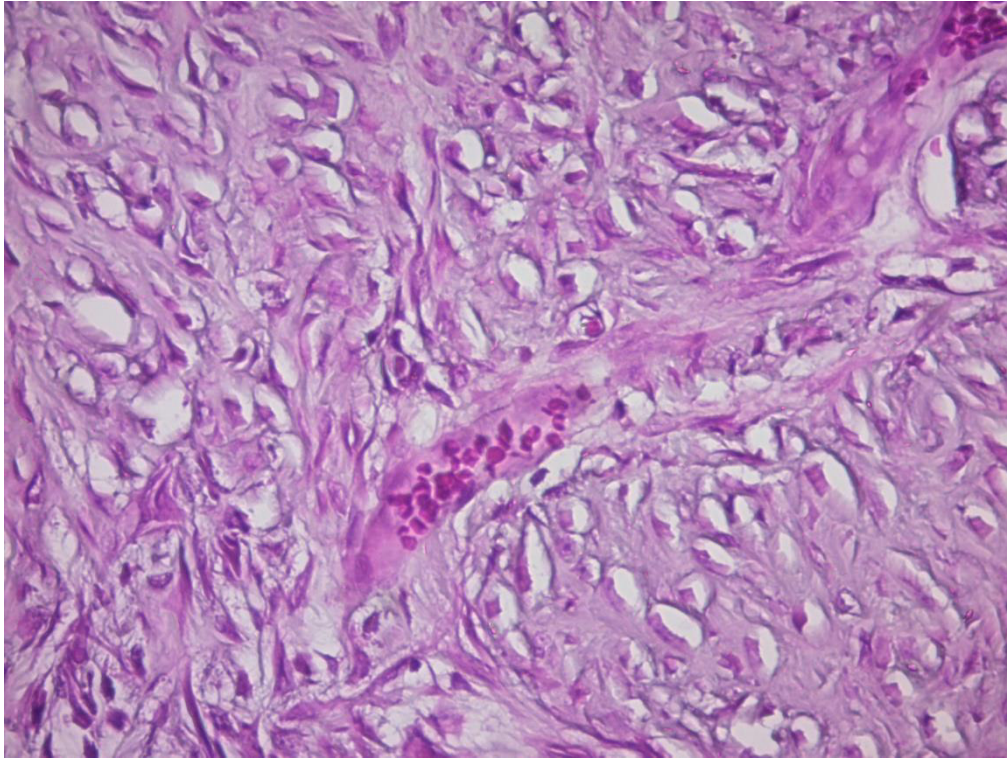


Figura 6: Lámina histológica de tejido osteoide a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

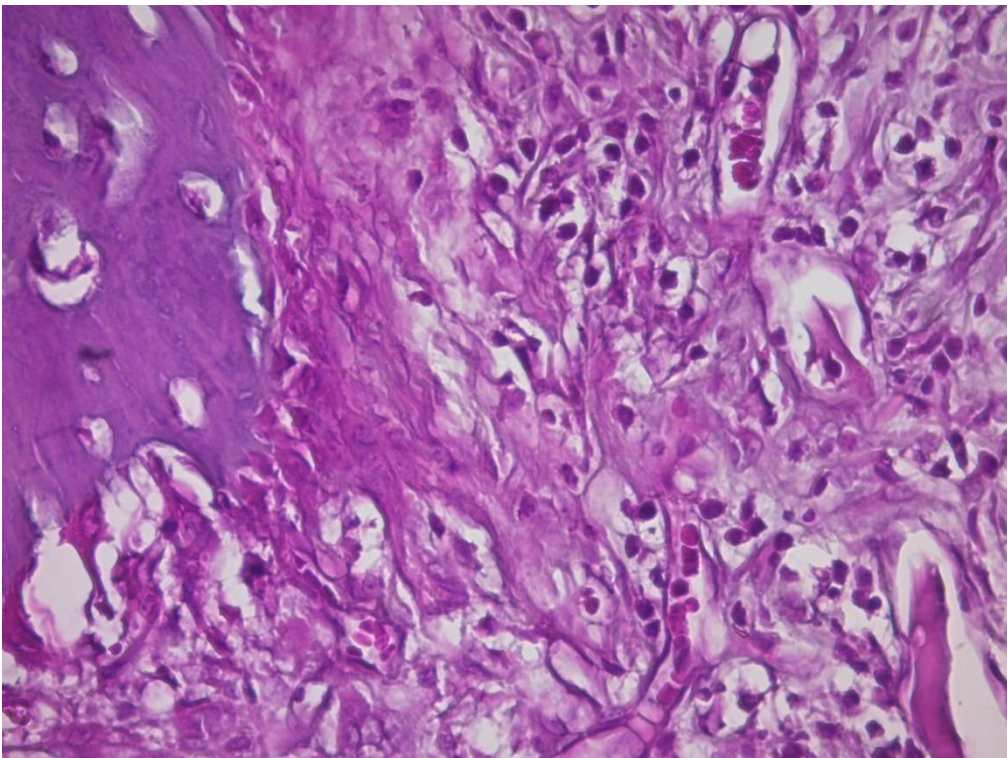


Figura 7: Lámina histológica de neovasos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

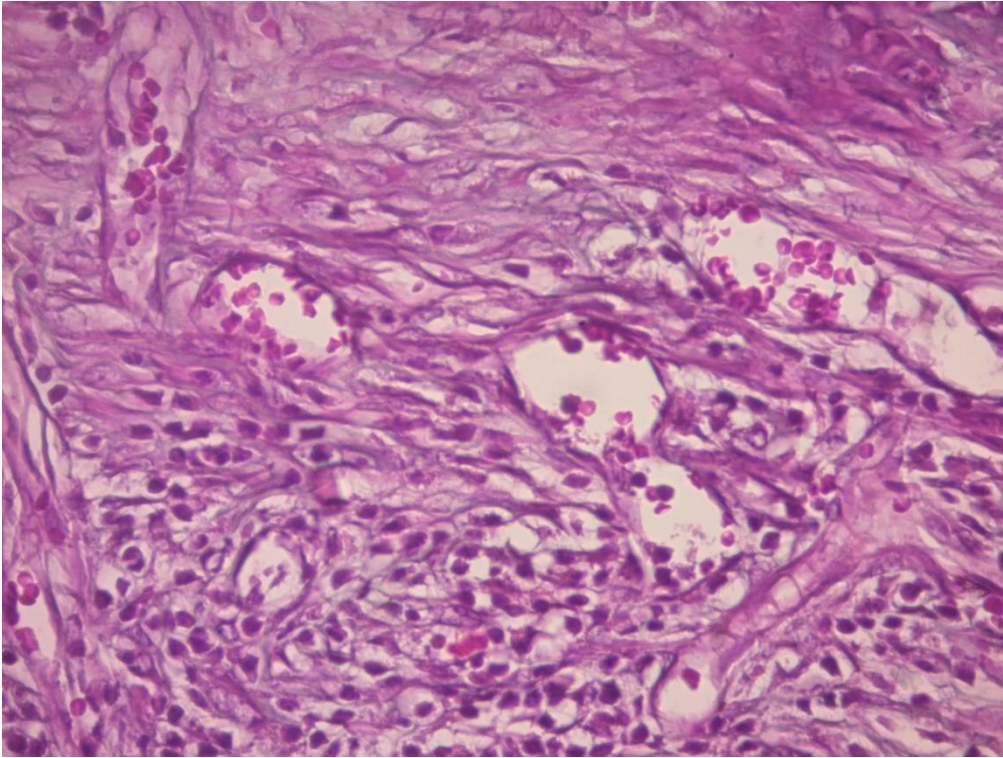


Figura 8: Lámina histológica de fibroblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

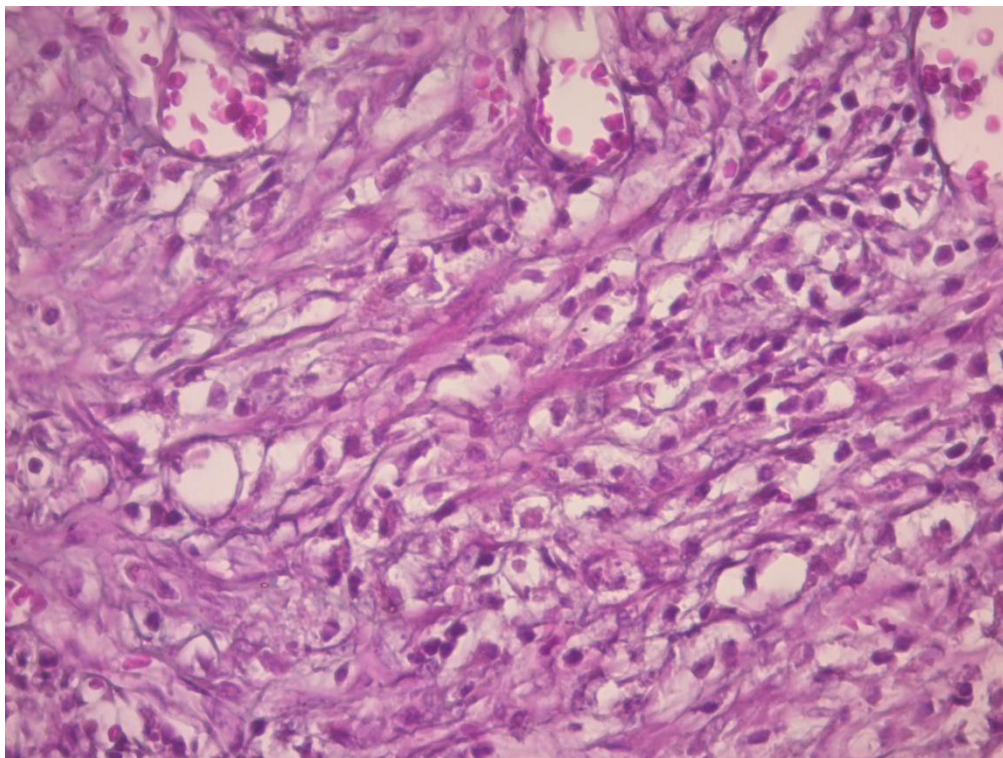


Figura 9: Lámina histológica de osteoblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

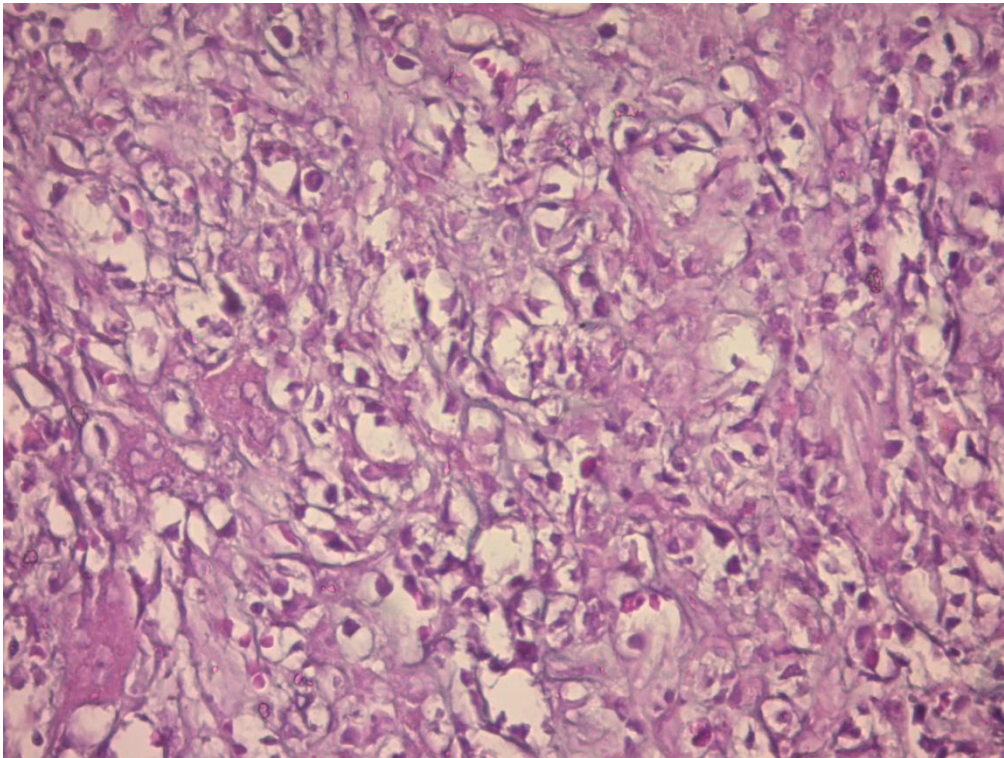


Figura 10: Lámina histológica de tejido osteoide a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

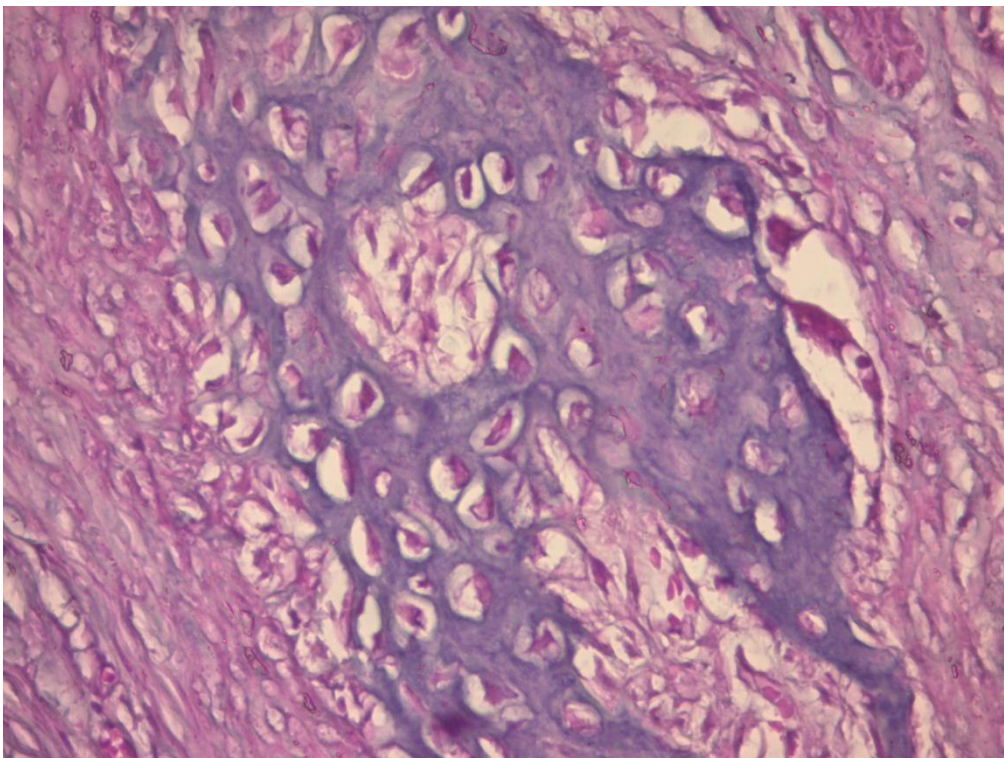


Figura 11: Lámina histológica de neovasos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 6 J.

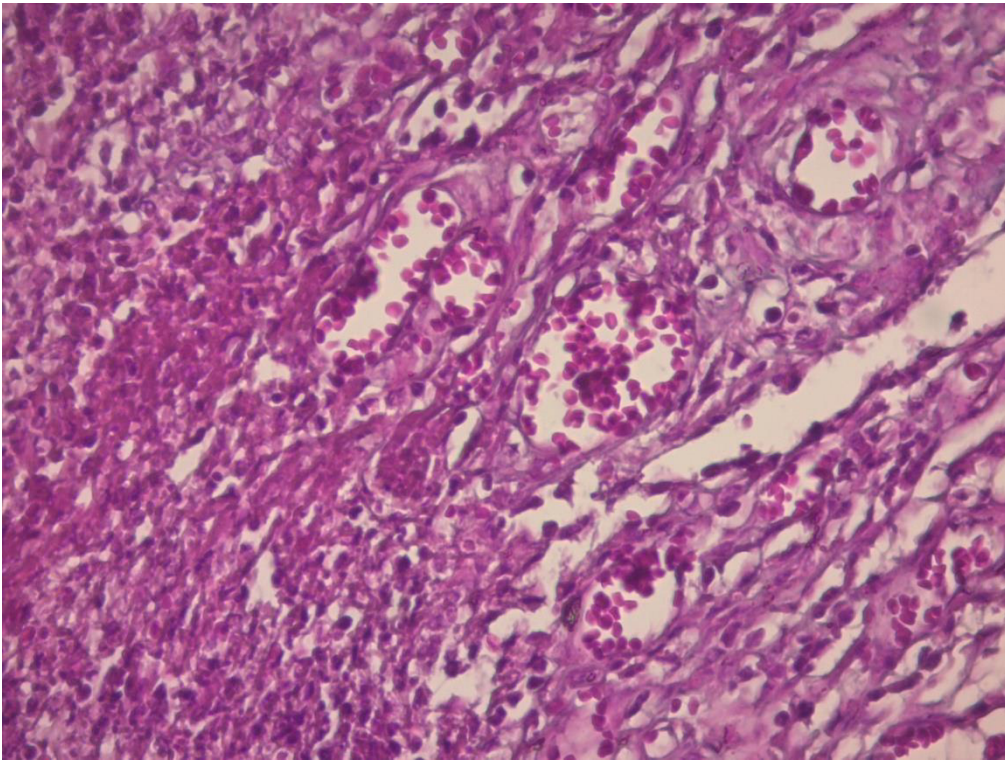


Figura 12: Lámina histológica de fibroblastos a los 7 días después de la exodoncia en el grupo laser 6 J.

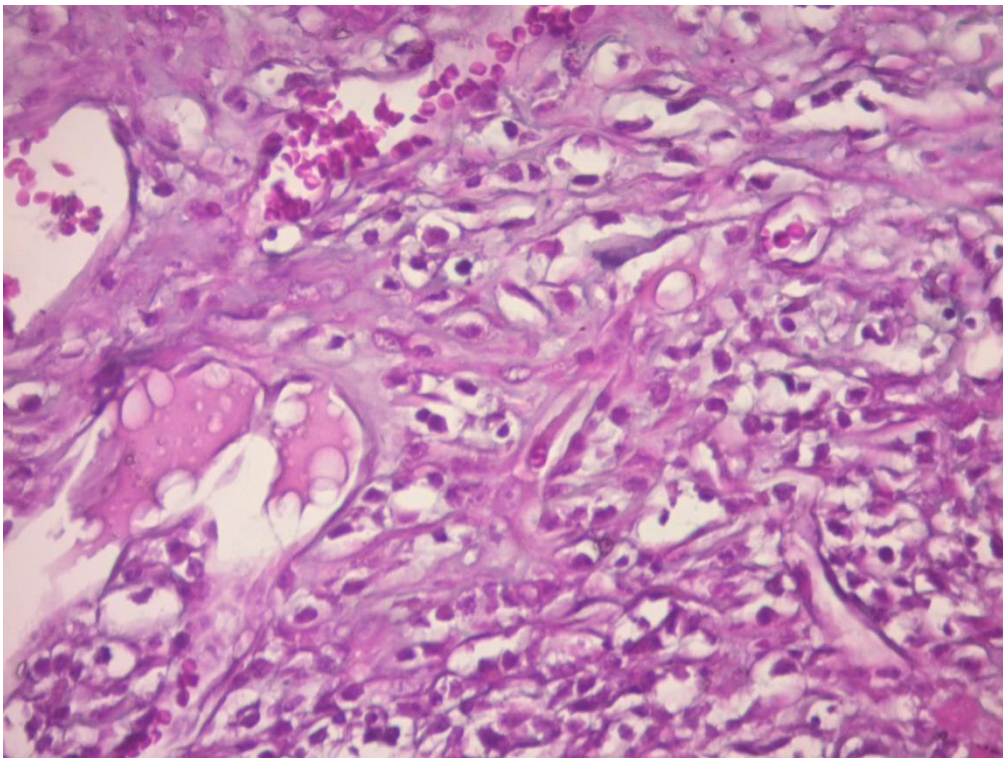


Figura 13: Lámina histológica de fibroblastos a los 14 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

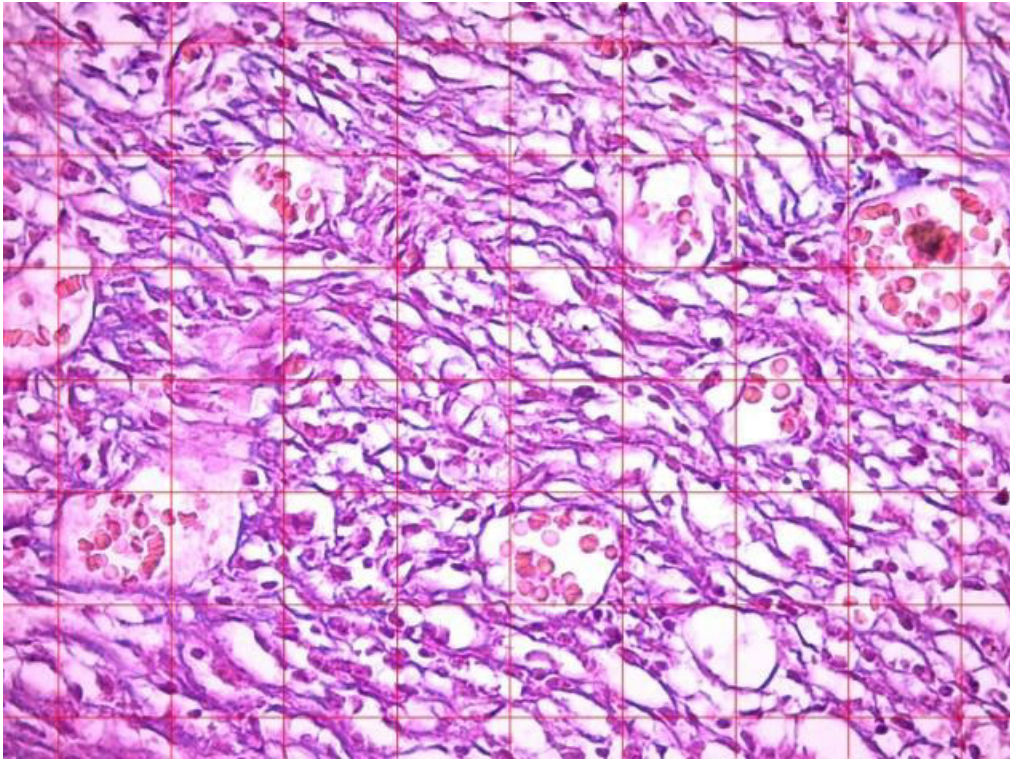


Figura 14: Lámina histológica de osteoblastos a los 14 días después de la exodoncia en el grupo laser 2 J.

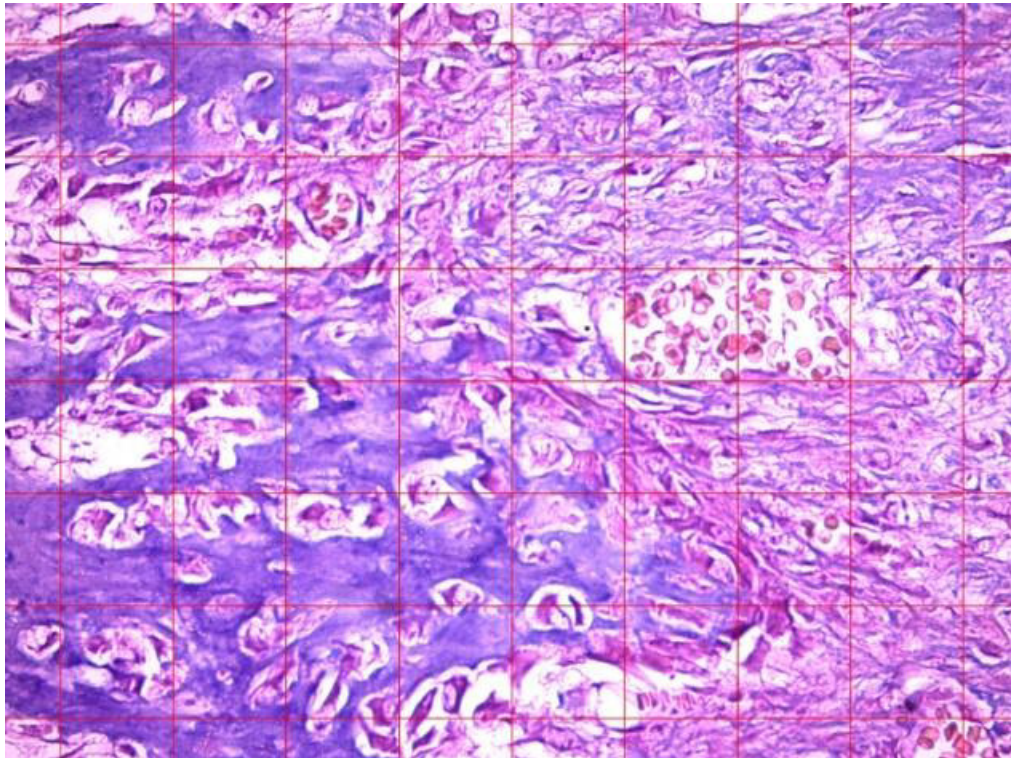


Figura 15: Lámina histológica de fibroblastos a los 14 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

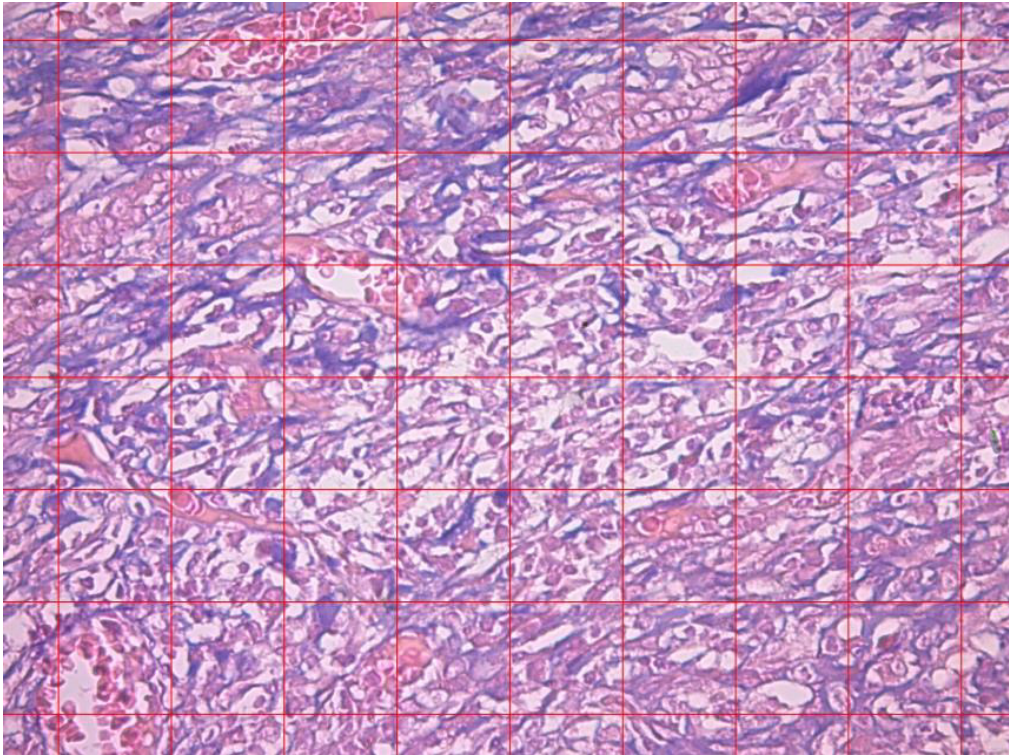


Figura 16: Lámina histológica de osteoblastos a los 14 días después de la exodoncia en el grupo laser 4 J.

