

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

FACULTAD DE ODONTOLOGIA.

POST-GRADO DE ORTODONCIA.

INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE EL MOVIMIENTO  
DENTARIO ORTODÓNCICO

Trabajo especial de Grado presentado ante la  
ilustre Universidad Central de Venezuela por  
la Od. Amanda Blanco Durán, para optar al  
título de Especialista en Ortodoncia.

Caracas, Octubre 2010

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

FACULTAD DE ODONTOLOGIA.

POST-GRADO DE ORTODONCIA.

INFLUENCIA DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE EL MOVIMIENTO  
DENTARIO ORTODÓNCICO

Autor: Od. Amanda Blanco Durán.

Tutor: Dra. Silvia Álvarez Munera.

Caracas, Octubre 2010

## Veredicto

Aprobado en nombre de la Universidad Central de Venezuela por el siguiente jurado examinador:

Firma \_\_\_\_\_

Prof. Silvia Alvarez Munera. (Tutora)

CI:

Firma: \_\_\_\_\_

Prof. José Luis Castro.

CI:

Firma: \_\_\_\_\_

Prof. Elizabeta Guercio.

CI:

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Dedicatoria

A Dios y a mi abuelo Francisco por estar siempre presentes en mi vida, cuidandome.

A todos los estudiantes, a quienes la presente tesis puede ser una guía en su formación como ortodoncistas.

## **Agradecimientos**

A ti mamá, porque eres mi ejemplo a seguir... un ejemplo de perseverancia, fortaleza, entrega y amor infinito, un amor que me enseña a luchar por mis sueños.

A ti papá, por estar a mi lado en todo momento haciéndome sentir lo mucho que me quieres e impulsándome a mejorar cada día más.

A mis hermanos, Fer y MariaMer, por perdonar mis ausencias y mantener viva esa complicidad que existe entre los tres.

A mis titos y yayos, porque a pesar de la distancia siempre han estado presentes dándome ánimo y todo su amor.

A mi tutora, la Dra. Silvia Álvarez, por su apoyo y por ser una guía invaluable en la realización de ésta tesis. Gracias por toda su paciencia y comprensión.

Al Dr. José Luis Castro, por su paciencia y ayuda en mis miles de consultas en cirugía.

A todos los profesores que han colaborado en mi formación como ortodoncista, gracias por todos los conocimientos y enseñanzas que me brindaron durante este tiempo.

A Anita, por ser mi amiga incondicional y darme tan buenos consejos siempre y a Lali, que es una luz desde el cielo que guía mi camino.

A mis compañeras de postgrado, por ayudarme a crecer como persona.

A Adriana Agell, porque tus enseñanzas son invaluable para mi, tu exigencia y palabras de apoyo en la recta final fueron claves para mi formación. Fue un honor ser tu alumna y estoy muy orgullosa de ser tu amiga.

A mis amigos del postgrado, Gus, Fabi y Mati, el mejor grupo de postgrado de la historia, porque son la comprensión, el apoyo y las risas dentro y fuera de la universidad.

A ti Mati, porque hacer este postgrado trajo muchas alegrías y satisfacciones a mi vida y tú eres la mayor de ellas porque sencillamente, tú eres mi mejor amiga.

## Lista de Contenido

<b>I. Introducción.</b> .....	1
<b>II. Revisión de la literatura.</b> .....	3
1. Metabolismo de Calcio y Fósforo.....	3
1.1 Metabolismo del Calcio.....	5
1.1.1 Homeostasia del Calcio.....	10
1.1.2 Hormonas reguladoras del Calcio.....	13
1.1.2.1 Hormona Paratiroidea (PTH).....	13
1.1.2.1.1 Anatomía fisiológica de las Glándulas Paratiroides.....	14
1.1.2.1.2 Estructura química de la PTH.....	16
1.1.2.1.3 Regulación de la secreción de la PTH....	17
1.1.2.1.4 Acciones fisiológicas de la PTH.....	21
1.1.2.1.5 Proteína Relacionada con Hormona Paratiroidea (PTHrP).....	30
1.1.2.2 Calcitonina.....	31
1.1.2.2.1 Estructura química, síntesis y secreción..	31
1.1.2.2.2 Acciones fisiológicas de la Calcitonina..	34
1.1.2.3 Vitamina D.....	37
1.1.2.3.1 Síntesis de la Vitamina D.....	38
1.1.2.3.2 Transporte de la Vitamina D.....	43

1.1.2.3.3	Regulación de la síntesis de Vitamina D.	43
1.1.2.3.4	Acciones fisiológicas de la Vitamina D...	44
1.2	Metabolismo del Fósforo.....	48
1.2.1	Funciones del Fósforo.....	50
1.2.2	Absorción intestinal del Fósforo.....	51
1.2.3	Excreción renal del Fósforo.....	53
1.2.4	Las Fosfatoinas.....	55
2.	Metabolismo Óseo.....	58
2.1	Composición del hueso.....	61
2.1.1	Componente orgánico o matriz ósea.....	62
2.1.1.1	Colágeno óseo.....	62
2.1.1.2	Sustancia fundamental.....	64
2.1.2	Componente inorgánico o mineral óseo.....	66
2.1.3	Fluido óseo.....	67
2.1.4	Células óseas.....	69
2.1.4.1	Osteoblastos.....	70
2.1.4.2	Osteocitos.....	74
2.1.4.3	Osteoclastos.....	76
2.1.4.3.1	Comunicación paracrina entre los osteoblastos y los osteoclastos: Sistema OPG/RANKL/RANK.....	81
2.2	Mecanismo de osificación.....	85
2.3	Mecanismo de calcificación ósea.....	88

2.4	Dinámica del hueso.....	90
2.4.1	Crecimiento óseo.....	90
2.4.2	Modelado óseo.....	92
2.4.3	Remodelado óseo.....	92
2.4.3.1	Resorción ósea.....	93
2.4.3.2	Aposición ósea.....	99
2.4.3.3	Factores reguladores del remodelado óseo.	102
3.	Fisiología del movimiento dentario ortodóncico.....	111
3.1	Teorías del mecanismo del movimiento dentario ortodóncico.....	112
3.1.1	Teoría de la Presión – Tensión.....	113
3.1.2	Teoría de la Flexión ósea.....	116
3.1.3	Teoría de la Señales Bioeléctricas.....	119
3.1.4	Teoría del Fluido Dinámico.....	124
3.2	Modelos de Rutas Biológicas del movimiento dentario ortodóncico.....	126
3.3	Fases del movimiento dentario ortodóncico.....	130
3.4	Proceso inflamatorio en el movimiento dentario ortodóncico.....	136
3.5	Relación del remodelado óseo y el movimiento dentario ortodóncico.....	138
3.6	Relación de los factores reguladores del remodelado óseo y el movimiento dentario ortodóncico.....	141

4. Bifosfonatos y su relación con la Ortodoncia.....	148
4.1 Estructura química de los bifosfonatos.....	149
4.2 Clasificación y posología de los bifosfonatos.....	152
4.2.1 Bifosfonatos de 1 <sup>ra</sup> generación.....	152
4.2.2 Bifosfonatos de 2 <sup>da</sup> generación.....	155
4.2.3 Bifosfonatos de 3 <sup>ra</sup> generación.....	159
4.3 Mecanismo de acción de los bifosfonatos.....	162
4.3.1 Acción tisular.....	162
4.3.2 Acción antirresortiva.....	166
4.3.3 Acción antiangiogénica.....	177
4.4 Farmacocinética y normas de administración de los bifosfonatos.....	179
4.5 Indicaciones clínicas de los bifosfonatos.....	185
4.6 Contraindicaciones y efectos adversos de los bifosfonatos.....	187
4.6.1 Osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos (BON).....	190
4.7 Prueba CTX. Descanso en la toma de bifosfonatos.	201
5. Recomendaciones para el manejo ortodóncico de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos.....	210
<b>III. Discusión.....</b>	<b>219</b>
<b>IV. Conclusiones.....</b>	<b>227</b>
<b>V. Referencias.....</b>	<b>230</b>

## Lista de Figuras

Figura No 1. Formas del calcio en la sangre.....	6
Figura No 2. Efecto de las anomalías acido-básicas en la concentración del calcio ionizado.....	9
Figura No 3. Homeostasia del calcio.....	13
Figura No 4. Glándulas Paratiroides.....	14
Figura No 5. Estructura histológica de la Glándula Paratiroides.....	16
Figura No 6. Relación entre concentración plasmática del calcio ionizado y secreción de PTH.....	19
Figura No 7. Efecto de la PTH sobre las concentraciones de calcio y fosfato.....	23
Figura No 8. Mecanismo de la PTH sobre el túbulo proximal renal.....	29
Figura No 9. Efecto del aumento de la ingesta de la vitamina D <sub>3</sub> sobre la concentración plasmática del 25-hidroxicolecalciferol.	41
Figura No 10. Síntesis del 1,25 dihidroxicolecalciferol.....	42
Figura No 11. Mecanismo de absorción de calcio en las células epiteliales intestinales.....	46
Figura No 12. Estructura del hueso compacto y trabecular.....	61
Figura No 13. Estructura del colágeno óseo.....	63

Figura No 14. Fluido óseo y vías de intercambio de calcio con el líquido extracelular sistémico.....	69
Figura No 15. Osteoblastos vistos al microscopio óptico.....	71
Figura No 16. Familia del osteocito.....	75
Figura No 17. Representación esquemática de un osteoclasto.	78
Figura No 18. Representación gráfica del Sistema RANK-RANKL-OPG.....	84
Figura No 19. Eliminación de los productos de resorción ósea por transcitosis.....	96
Figura No 20. Esquema del cono de resorción.....	97
Figura No 21. Remodelado óseo.....	101
Figura No 22. Cortes histológicos de un canino maxilar de gato después de 14 días bajo la acción de una fuerza de inclinación distal de 80g.....	113
Figura No 23. Comportamiento de la flexión ósea y generación de potenciales eléctricos durante el movimiento dentario ortodóncico.....	121
Figura No 24. Modelo de rutas biológicas del MDO propuesto por Mostafa.....	128
Figura No 25. Osteoclastos teñidos positivamente con TRAP (rojo).....	133
Figura No 26. Osteoblastos teñidos positivamente con fosfatasa alcalina (azul).....	133

Figura No 27. Esquema de la composición química del Pirofosfato.....	150
Figura No 28. Esquema de la composición química del Bifosfonato.....	151
Figura No 29. Estructura química del Etidronato.....	154
Figura no 30. Estructura química del Clodronato.....	154
Figura No 31. Estructura química del Tiludronato.....	156
Figura No 32. Estructura química del Pamidronato.....	157
Figura No 33. Estructura química del Alendronato.....	158
Figura No 34. Estructura química del Risedronato.....	160
Figura No 35. Estructura química del Ibandronato.....	161
Figura No 36. Estructura química del Zoledronato.....	162
Figura No 37. Evolución de la masa ósea con el tratamiento con bifosfonatos.....	166
Figura No 38. Acción de los bifosfonatos nitrogenados sobre la vía del mevalonato.....	169
Figura No 39. Representación esquemática de la acción de los bifosfonatos sobre las células óseas.....	172
Figura No 40. Ulceraciones en el piso de boca tras la administración de Alendronato.....	190
Figura No 41. Imágenes clínicas que muestran Osteonecrosis relacionada con el uso de los Bifosfonatos (BON).....	193

Figura 42. Esclerosis ósea asociada a la toma de Bifosfonatos.....	197
Figura No 43. Imagen radiográfica de BON posterior a una exodoncia en el tercer cuadrante.....	198

## Resumen

La población de pacientes adultos que acuden a la consulta ortodóncica se ha incrementado y con ello han aumentado las probabilidades de atender a pacientes que estén bajo terapia con diversos fármacos entre los que destacan los bifosfonatos (BP), ya que son uno de los medicamentos de mayor prescripción a nivel mundial. Los BP modifican el remodelado óseo porque tienen un mecanismo de acción antiresortiva, al tener como célula diana a los osteoclastos. Para que se pueda producir el movimiento dentario ortodóncico, es vital que el remodelado óseo del hueso alveolar ocurra sin interferencias o alteraciones, por lo que los BP podrían inhibir o disminuir el movimiento dentario durante el tratamiento ortodóncico.

Asimismo, el ortodoncista debe tomar en cuenta que los pacientes que toman BP tienen un mayor riesgo de sufrir osteonecrosis avascular por lo que se debe estudiar muy bien el caso, evaluar la relación riesgo-beneficio al momento de planificar el tratamiento y tomar en cuenta exámenes como el CTX que pueden orientarlo sobre el grado de alteración de la actividad resortiva ósea del paciente en tratamiento con BP.

## I. Introducción

En la actualidad, los cánones de la belleza han cambiado tanto y las demandas estéticas de la sociedad son tan altas, que la población adulta ha pasado a conformar un importante porcentaje de los pacientes que acuden en busca de la realización de tratamientos ortodóncicos; de hecho, en el Postgrado de Ortodoncia de la Universidad Central de Venezuela, se atendieron en el período 2000-2009 a 75 pacientes con edades de más de 45 años, 61 de las cuales eran mujeres. <sup>(1)</sup>

Los pacientes adultos presentan antecedentes médicos muy diferentes a los de los pacientes jóvenes, donde las enfermedades sistémicas, neoplasias, desórdenes hormonales, alteraciones del metabolismo óseo como la osteoporosis, entre otros, son los más frecuentes y para los cuales se indican diversos medicamentos que presentan a su vez diferentes mecanismos de acción, por lo que pueden o no tener efectos en el desarrollo del tratamiento ortodóncico.

Entre finales de los años 80 y principios de los 90, surgieron un grupo de fármacos denominados bifosfonatos, los cuales son capaces de modular el recambio óseo y disminuir su remodelado cuando existe una resorción ósea excesiva; éste mecanismo de acción ha hecho de los bifosfonatos, uno de los fármacos de mayor consumo en la actualidad (sobre todo entre mujeres postmenopáusicas), ya que además han mostrado una alta efectividad en la disminución del riesgo de sufrir fracturas en pacientes con osteoporosis y en el tratamiento de neoplasias óseas.

Dado que los bifosfonatos alteran el recambio óseo, inhibiendo la resorción ósea, surge como objetivo de la presente tesis determinar cuál es la influencia de los bifosfonatos sobre el movimiento dentario ortodóncico y cuáles son las recomendaciones a tomar en cuenta al momento de realizar un tratamiento ortodóncico en pacientes que están en terapia con éste fármaco.

## II. Revisión de la Literatura

### 1.- Metabolismo del Calcio y Fósforo

El calcio y el fósforo tienen el privilegio de ser, por una parte, constituyentes esenciales del esqueleto y, por la otra, elementos que protagonizan funciones esenciales de la vida de todas las células del organismo. Como constituyentes del esqueleto, forman un compartimiento de gran extensión y peso: el 98% de 1-1,5 Kg del calcio total del organismo y el 85% de 1 Kg de fósforo se encuentran en el hueso en forma de cristales de hidroxiapatita  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ .<sup>(2)</sup>

Si se consideran la cantidad total existente en el hueso de calcio y fósforo, y la función estructural que el propio hueso cumple en el organismo, como protección de los órganos vitales y favorecer la posición erecta, se comprende la importancia que debe tener para él asegurar el suministro de los mencionados componentes y evitar su desgaste, especialmente teniendo en cuenta que, como estructura viva que es, el hueso está en constante recambio de sus componentes.<sup>(2 y 3)</sup>

Junto a ésta masa de elevada magnitud y de constante recambio, se encuentra la fracción del calcio y fósforo que participan en delicadas funciones de la vida celular, es decir, se trata de una fracción si se le compara con la ósea, pero que sin embargo, adquiere máxima importancia por las funciones vitales que controla. <sup>(2)</sup>

El planteamiento anterior exige un delicado y, al mismo tiempo, riguroso mecanismo de regulación que asegure, por una parte, el aporte cuantitativo suficiente para alimentar una estructura tan extensa como lo es la ósea y, por la otra, la homeostasia que garantice la estabilidad de las concentraciones de ambos iones en el líquido extracelular, así como su perfecto intercambio con la fracción intracelular a través de los canales y de las bombas iónicas correspondientes. <sup>(2)</sup>

La homeostasia mineral requiere que el calcio y el fósforo, sean transportados de la sangre al hueso, al riñón y al tracto gastrointestinal, y viceversa. Estos mecanismos de transporte pueden ser a través de las células (transcelular) o alrededor de las mismas (paracelular). El transporte transcelular (como el transporte del calcio) es mediado por estructuras de la

membrana y por proteínas transportadoras, y es energizado por la hidrólisis del ATP o por gradientes electroquímicos. <sup>(4)</sup>

El transporte paracelular generalmente es pasivo y mediado por gradientes de concentración y a través de canales de membrana. Este mecanismo también involucra el cotransporte y el intercambio de iones como el sodio, potasio, cloruro, hidrogenión y bicarbonato. <sup>(4)</sup>

### **1.1.- Metabolismo del Calcio**

Cuantitativamente, el calcio es el quinto elemento más abundante de nuestro organismo y, tras el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ , es el tercer catión más abundante en el espacio extracelular. <sup>(5)</sup>

El hombre y la mujer adultos normales poseen alrededor de 1300 y 1000 g de  $\text{Ca}^+$ , respectivamente, de los cuales el 99% se encuentra en el hueso como componente de la hidroxapatita y, aproximadamente el 1% se encuentra en los tejidos no óseos, fundamentalmente en el espacio extracelular; por otro lado, un 0,1% del calcio corporal total se localiza en el interior de las células. <sup>(3, 5, 6, 7 y 8)</sup>

En condiciones normales, la concentración total de calcio en la sangre es de 10 mg/100 ml. El 40% (1mmol/L) del calcio total se encuentra unido a proteínas plasmáticas (80% unido a las albúminas y 20% a las globulinas), por lo que bajo ésta forma no difunde a través de la membrana capilar; el 60% restante, no unido a proteínas, es ultrafiltrable, e incluye una pequeña porción del 9% (0,2mmol/L), que forma complejos con aniones (como fosfato, sulfato y citrato), y con el  $\text{Ca}^{2+}$  libre ionizado, el cual representa el 50% (1,2 mmol/L) del total y que constituye la única forma de calcio biológicamente activa, ya que lleva a cabo diversas funciones fisiológicas, es el que primariamente es objeto de regulación, y a su vez es el componente que mantiene la homeostasis. (Fig. 1) <sup>(4, 6, 7, 8, 9 y 10)</sup>

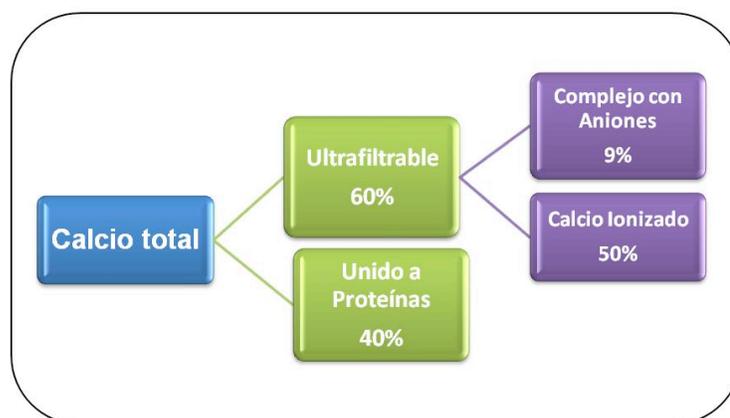


Fig. 1 Formas del Calcio en la sangre. <sup>(9)</sup>

El calcio iónico regula la transmisión nerviosa, tanto en lo referente a la liberación de transmisores como en las variaciones del potencial eléctrico, interviene en las contracciones de la musculatura lisa o estriada, regula el movimiento de organelas intracelulares, participa en el fenómeno de liberación de mediadores químicos, en la coagulación, crecimiento y división celular, secreción de hormonas, mineralización, reconocimiento y adhesión de células y como segundo mensajero en la activación de múltiples reacciones enzimáticas. (2, 4, 5, 6, 10 y 11)

Existen diversas condiciones en las que pueden verse alteradas las concentraciones plasmáticas de calcio, tales como la hipocalcemia y la hipercalcemia. La hipocalcemia es una disminución de la concentración plasmática de calcio. Los síntomas de esta anomalía son espasmos musculares (tetania), calambres musculares, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, entre otros. (9, 10 y 14)

La hipercalcemia es un aumento de la concentración plasmática de calcio cuyas manifestaciones más frecuentes son estreñimiento, poliuria, polidipsia y signos neurológicos de letargo, coma y muerte. (9)

Por otro lado, existen tres condiciones fisiológicamente significativas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas del calcio ionizado: <sup>(9)</sup>

- **Cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas:** un incremento de la concentración de las proteínas plasmáticas se acompaña de un aumento total del calcio y viceversa. Resulta sorprendente que estos cambios tengan efectos predecibles sobre la concentración de calcio ionizado.
- **Cambios en la concentración de aniones:** diferentes aniones alteran la concentración de calcio ionizado al modificar la fracción de calcio compuesta con aniones. Así por ejemplo, si la concentración plasmática de fosfato aumenta, la fracción de calcio compuesta se incrementa y por lo tanto la concentración de calcio ionizado disminuye.
- **Anomalías acido-básicas:** éstas anomalías alteran las concentraciones del calcio ionizado al modificar la fracción de calcio unido a la albúmina del plasma, ya que ésta tiene sitios con carga negativa que pueden unirse a iones  $H^+$  o  $Ca^{2+}$  (Fig.2). En la acidemia hay un exceso de  $H^+$  en la

sangre, y por consiguiente, más  $H^+$  se une a las albúminas, dejando menos sitios para unirse al calcio y por lo tanto la concentración de calcio ionizado libre aumenta debido a la menor cantidad de calcio unida a las albúminas. En la alcalemia se aprecia un déficit de  $H^+$ , y al haber menos  $H^+$  que se una a las albúminas, mayor cantidad de calcio se une a ellas y aumenta la concentración de calcio ionizado. (8, 10 y 11)

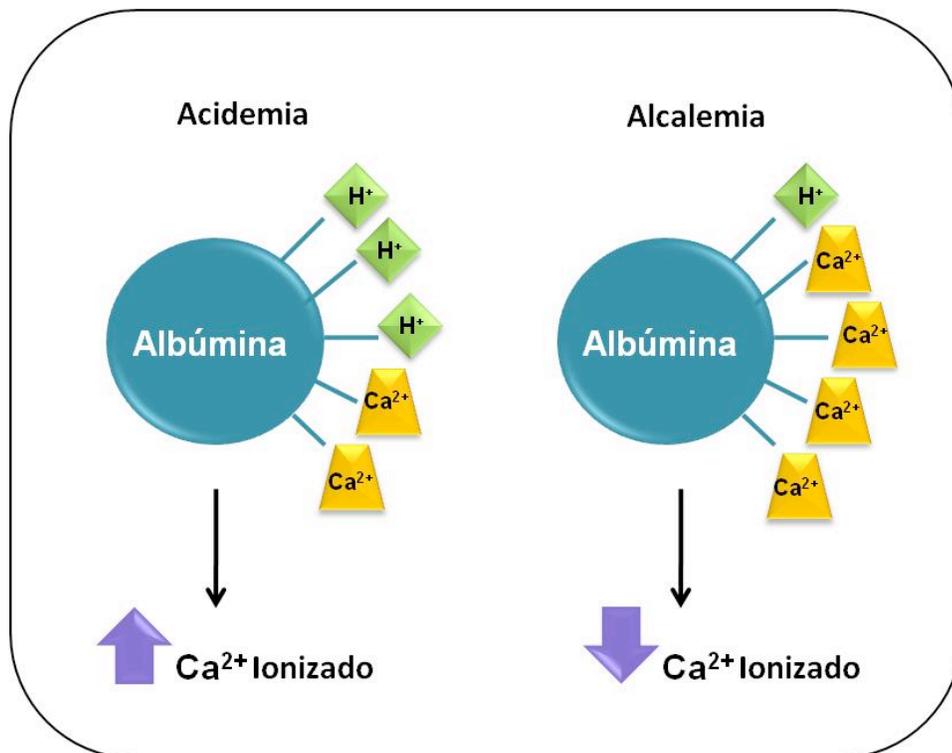


Fig. 2 Efecto de las anomalías ácido-básicas en la concentración del calcio ionizado. <sup>(9)</sup>

### 1.1.1 Homeostasia del Calcio

La homeostasia del calcio supone la interacción coordinada de tres órganos (hueso, riñón e intestino) y de tres hormonas (hormona paratiroidea o PTH, calcitonina y vitamina D).<sup>(9)</sup>

Con la dieta promedio (especialmente leche y derivados lácteos), la ingesta diaria de calcio es de aproximadamente 1000 mg. Normalmente los cationes divalentes como los aniones de calcio se absorben mal en el intestino, sin embargo como se expone más adelante, la vitamina D facilita la absorción del calcio en el intestino, y generalmente se absorbe el 35% (350 mg/día) del calcio ingerido (ver Fig. 3). Sin embargo puesto que las secreciones digestivas contienen calcio, la secreción neta del mismo es menor de 350 mg/día, ya que cerca de 250 mg/día son excretados a través de la saliva y líquidos pancreático e intestinal. Por su parte, aproximadamente el 90% (900 mg/día) de la ingestión diaria de calcio se elimina por las heces.<sup>(4, 6 y 9)</sup>

La segunda vía de eliminación de calcio es la renal (ver Fig. 3), la cual es objeto de un control hormonal importante, y donde el calcio ultrafiltrable (no unido a proteínas) es filtrado por los glomérulos hacia los túbulos renales, los cuales resorben el 99% de éste calcio, y diariamente se eliminan alrededor de 100 mg

con la orina. Cerca del 90% del calcio del filtrado glomerular es reabsorbido en los túbulos proximales, las ansas de Henle y la porción inicial de los túbulos distales. Más adelante en las porciones finales de los túbulos distales y los colectores, la resorción del 10% restante es muy selectiva y no dependiente del aporte alimentario, sino que más bien, depende de la concentración del calcio en la sangre. Cuando ésta concentración es baja, la resorción es intensa, de manera que casi no se pierde calcio en la orina. Por el contrario, pequeños incrementos de la concentración sanguínea del calcio iónico aumentan de manera intensa la excreción de calcio. <sup>(4 y 6)</sup>

El calcio total absorbido entra a la reserva del calcio en el líquido extracelular. <sup>(9)</sup>

Existe un fuerte gradiente de concentración entre el líquido extracelular, que contiene alrededor de 1 mmol/L de calcio ionizado, y el medio intracelular, en el que su concentración es inferior a 5 mmol/L. Así pues, la mayor parte del calcio intracelular se encuentra principalmente bajo la forma de sales de fosfato tricálcico localizadas en las mitocondrias. Un flujo de iones de calcio, a través de un sistema de transporte activo, mantiene equilibrados los gradientes de concentración entre las

mitocondrias, el citosol y el medio extracelular, al tiempo que permite que se realicen intercambios rápidos entre los tres compartimientos. Sin embargo, éste calcio intracelular representa sólo unos 11 g de los 1000 g del calcio total del organismo, de los que el 99% se encuentra en los huesos. <sup>(4)</sup>

El calcio del hueso comprende en esencia dos compartimientos, uno de tejido óseo profundo que contiene 1000 g de calcio, y otro de 4000 mg, que alberga el calcio de intercambio rápido (formado por la superficie de cristales de hidroxiapatita), y en el que se depositan (aposisión) y del que se extraen (resorción) a diario entre 300 y 500 mg de calcio, lo que equivale a 5-8 mg/kg/día que se deposita en los huesos y que sale de ellos, lo cual a su vez representa para una masa ósea de 1 kg, una renovación del 18% anual. El valor de la calcemia depende entonces del equilibrio en los movimientos de calcio entre los compartimientos, así como de la absorción intestinal y pérdidas intestinales y renales, antes mencionadas, que son objeto de regulación hormonal (Fig. 3). <sup>(9)</sup>

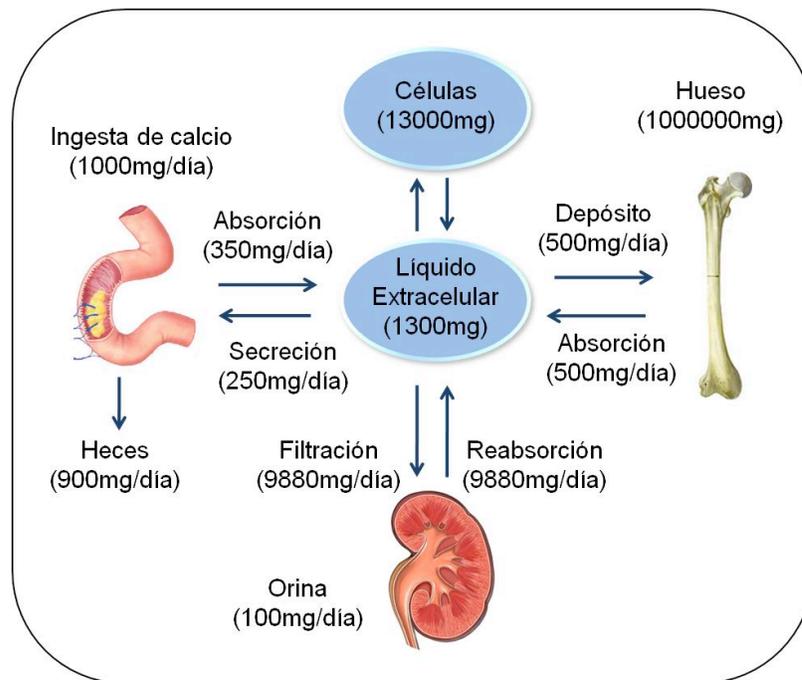


Fig. 3 Homeostasia del calcio. <sup>(6)</sup>

## 1.1.2 Hormonas reguladoras del Calcio

### 1.1.2.1 Hormona Paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) representa un potente mecanismo de control de las concentraciones extracelulares del calcio, al regular la resorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de este ión entre el líquido extracelular y el hueso; todo con el fin de aumentar las concentraciones plasmáticas del calcio y retornarla a los valores normales. <sup>(6 y 9)</sup>

### 1.1.2.1.1 Anatomía Fisiológica de las Glándulas Paratiroides

Normalmente existen en el ser humano cuatro glándulas Paratiroides, localizadas inmediatamente por detrás de la glándula tiroides. Cada glándula paratiroides mide 6 mm de longitud, 3 mm de ancho y 2 mm de espesor, por lo que son difíciles de localizar durante las intervenciones de la tiroides. Por esta razón, antes de que se conociera la importancia de éstas glándulas, durante la tiroidectomía a veces se producía la extirpación de la paratiroides. <sup>(6)</sup>

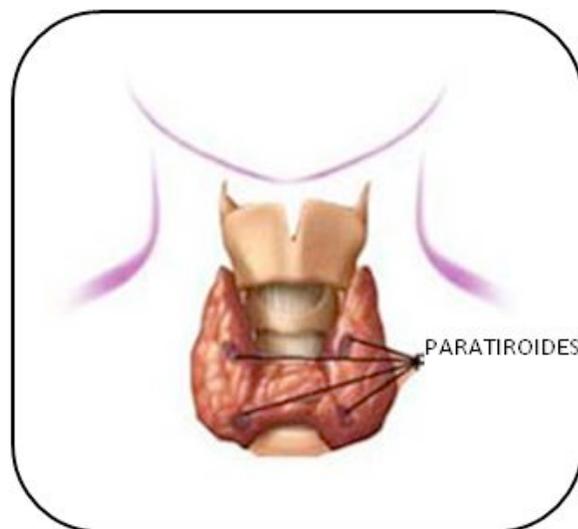


Fig. 4 Glándulas Paratiroides. <sup>(12)</sup>

La extirpación de dos de los cuatro lóbulos de la paratiroides provoca pocas consecuencias fisiológicas; pero si se extirpan 3 de sus lóbulos, se produce un hipoparatiroidismo transitorio, ya que basta una pequeña cantidad de tejido paratiroideo para continuar con sus funciones ya que éste se hipertrofia para lograrlo. <sup>(6)</sup>

La glándula paratiroidea del ser humano adulto contiene fundamentalmente células principales, que se encargan de la secreción de la PTH, hematíes y células oxífilas, que no se encuentran en los jóvenes ni en algunos animales, y de las cuales se desconoce su función (Fig. 5). <sup>(6 y 8)</sup>

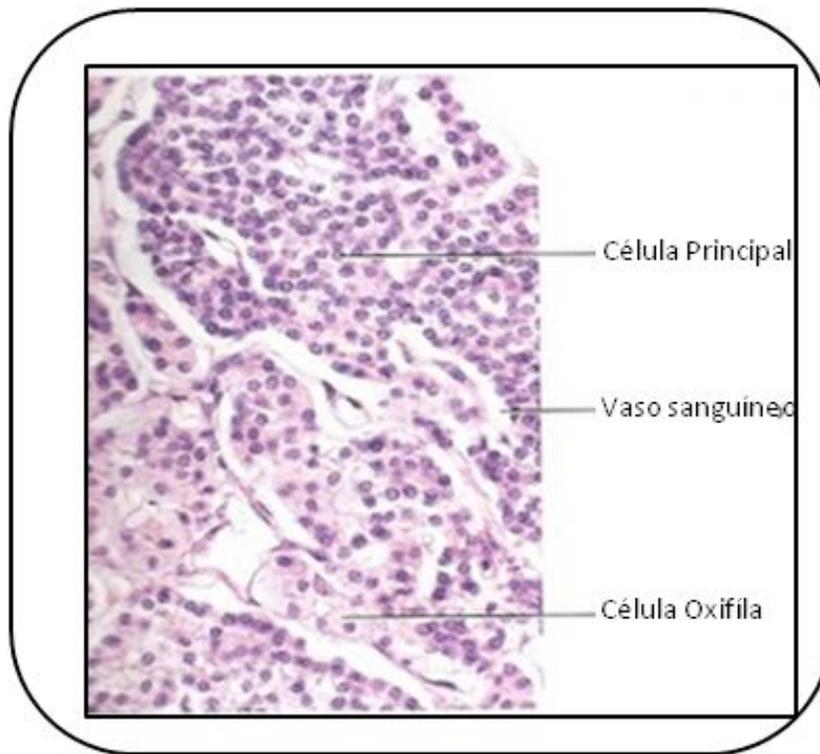


Fig. 5 Estructura histológica de la Glándula Paratiroidea. <sup>(13)</sup>

#### 1.1.2.1.2 Estructura química de la PTH

La PTH es una cadena polipeptídica simple con 84 aminoácidos cuya actividad biológica reside por completo en los aminoácidos 34 N-terminal. Es sintetizada en los ribosomas como preproPTH con 115 aminoácidos; una secuencia de péptido señal con 25 aminoácidos se separa mientras se concluye la síntesis de la molécula sobre los ribosomas. La preproPTH, también conocida como proPTH, de 90 aminoácidos es entonces

transportada al aparato de Golgi, donde se separan 6 aminoácidos más y se produce la hormona final de 84 aminoácidos. La PTH se concentra finalmente en gránulos secretores para su liberación subsecuente. (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 14)

La PTH intacta tiene una vida media plasmática de 2 a 5 minutos ya que su depuración por vía renal y hepática es del 90%. (7 y 10)

Sin embargo se han aislado pequeños compuestos de la glándula paratiroidea, de 34 aminoácidos, contiguos al extremo N-terminal de la molécula, que muestran actividad plena de PTH pero cuya vida media plasmática es de horas, lo que indica que una gran proporción de la actividad hormonal está causada por los fragmentos, entre los cuales se encuentra el fragmento carboxilo terminal o C-PTH y que es removido de la circulación por el riñón. (4 y 6)

#### **1.1.2.1.3 Regulación de la secreción de la PTH**

La principal señal reguladora de la secreción de la PTH es el calcio plasmático, el cual afecta inversamente la secreción de la PTH. (4, 7 y 9)

Cuando la concentración total de calcio se encuentra en el intervalo normal (10 mg/100 ml) o mayor (ver Fig. 6), se libera la PTH en concentraciones bajas (basal). Sin embargo cuando la concentración de calcio disminuye por debajo de la concentración normal, la secreción de la PTH es notablemente estimulada y alcanza tasas máximas cuando la concentración de calcio es de 7,5 mg/ ml. Es importante acotar que es la concentración de calcio ionizado la que regula la concentración de calcio a través de la glándula paratiroidea. <sup>(9)</sup>

La reacción de las glándulas paratiroideas a una disminución de las concentraciones de calcio ionizado es evidentemente rápida y ocurre en cuestión de segundos; además de que cuanto más rápida sea la disminución del calcio ionizado, mayor será la respuesta secretora de PTH. <sup>(4, 7 y 9)</sup>

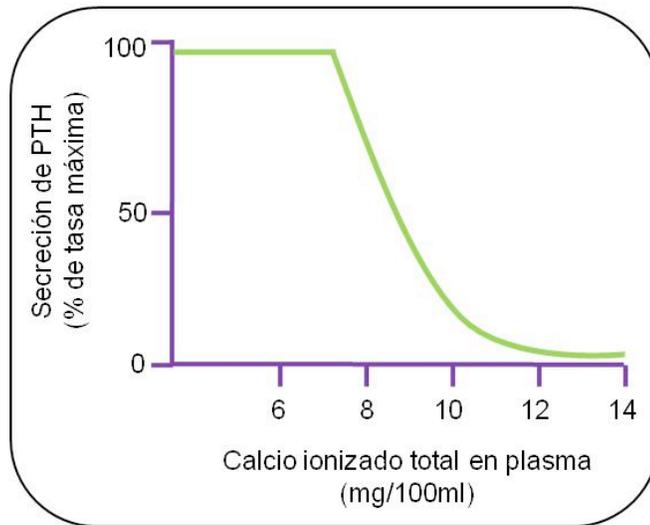


Fig. 6 Relación entre concentración plasmática de calcio ionizado y secreción de PTH <sup>(9)</sup>

Puede ser paradójico que las células principales de las glándulas paratiroides secreten PTH como reacción a una disminución de la concentración de calcio, puesto que muchas glándulas endocrinas secretan sus hormonas en respuesta a un incremento de las concentraciones de calcio. En realidad, no es una paradoja si se considera que las células principales perciben la disminución de la concentración extracelular de calcio, y no la concentración de calcio intracelular. <sup>(7 y 9)</sup>

Los mecanismos de secreción de PTH se explican de la siguiente manera: la célula paratiroidea percibe la concentración extracelular del calcio a través de un receptor de calcio acoplado

a una proteína G, localizado en la membrana plasmática. Este sensor, conocido como CaSR (calcium sensing receptor), también regula la respuesta al calcio en las células C de la tiroides, el nefrón distal, la placenta, cerebro, hueso y tracto gastrointestinal, y se comporta como una hormona, cuyo dominio extracelular detecta los cambios de concentración de calcio y el intracelular se relaciona con la generación de segundos mensajeros intracelulares. <sup>(4)</sup>

El CaSR está acoplado, a través de una proteína G, a la adenilciclase, la cual, cuando el calcio ionizado extracelular disminuye, activa y cataliza la conversión de ATP en Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc), el cual, por medio de una serie de pasos de fosforilación, promueve la exocitosis de la PTH almacenada en los gránulos secretores. Posteriormente, la PTH actúa sobre diversos tejidos periféricos para movilizar calcio hacia el líquido extracelular y, así, restituir las cifras a su valor normal <sup>(7 y 9)</sup>

Además de estos cambios agudos (rápidos) de la secreción de la PTH, los cambios crónicos (a largo plazo) de la concentración plasmática de calcio alteran la transcripción del

gen para la prepro-PTH, la síntesis y almacenamiento de la PTH y el crecimiento de las glándulas paratiroides. <sup>(9)</sup>

Por consiguiente la hipocalcemia crónica provoca hiperparatiroidismo secundario, el cual se caracteriza por incremento de la síntesis y almacenamiento de PTH e hiperplasia de las glándulas paratiroides. <sup>(9)</sup>

Por el contrario, la hipercalcemia crónica causa menor síntesis y almacenamiento de la PTH, mayor desdoblamiento de PTH y liberación de fragmentos de PTH inactivos a la circulación. <sup>(9)</sup>

El magnesio tiene efectos paralelos, aunque menos significativos, sobre la secreción de la PTH. En consecuencia, la hipomagnesemia estimula la secreción de la PTH y la hipermagnesemia la suprime; sin embargo es importante acotar que la hipomagnesemia grave relacionada con agotamiento crónico de magnesio (ejm: en el alcoholismo) inhibe la síntesis, almacenamiento y secreción de la PTH por la glándula Paratiroides. <sup>(4, 7 y 9)</sup>

#### **1.1.2.1.4 Acciones fisiológicas de la PTH**

Las acciones clásicas de la PTH, incluyen fosfaturia (aumento de la excreción de fosfato en la orina) a través de una acción renal directa y elevación del calcio sanguíneo a través de efectos combinados en los huesos, riñones e intestino. (2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9)

En la Fig. 7 se muestran los efectos aproximados sobre las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato producidas por una infusión brusca de PTH en un animal de experimentación, manteniéndola durante unas horas. Asimismo, se observa que al inicio de la perfusión la concentración del calcio comienza a elevarse y alcanza una meseta en unas 4 horas, mientras que la concentración de fosfato alcanza su valor mínimo en 1 ó 2 horas. El aumento de la concentración de calcio es provocado principalmente por dos efectos: resorción del calcio y fosfato del hueso y disminución de la excreción del calcio por los riñones. (6)

Por otra parte se observa que el descenso de la concentración de fosfato, se debe a un potente efecto de la PTH, que aumenta la excreción renal del fosfato, el cual habitualmente supera su resorción en el hueso. (6)

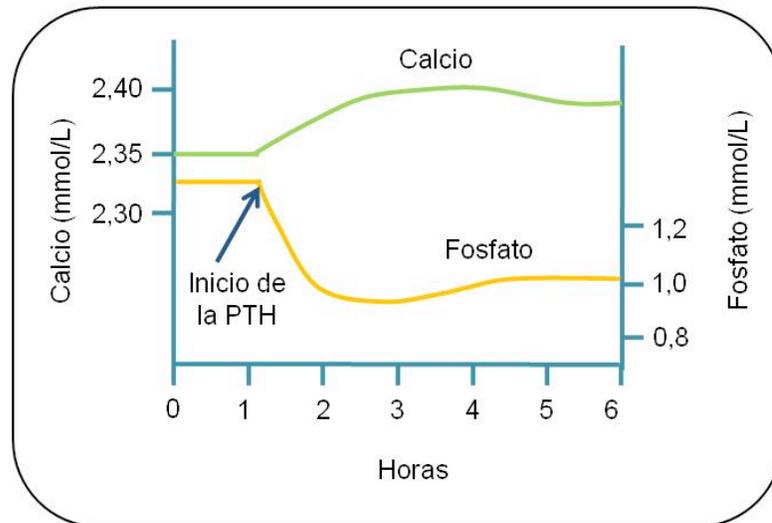


Fig. 7 Efecto de la PTH sobre las concentraciones de calcio y fosfato. <sup>(6)</sup>

Es conocido que parte del efecto de la PTH sobre sus órganos diana está mediado por el mecanismo de segundo mensajero del AMPc. En pocos minutos tras la administración de PTH, la concentración de AMPc aumenta en los osteocitos, osteoclastos y otras células diana, mediando de esta forma el inicio de acciones como la secreción de enzimas, ácidos, formación de calcitriol en los riñones, activación de los mecanismos de transporte tubulares, entre otros. <sup>(6, 7 y 9)</sup>

- **Efectos de la PTH sobre el hueso:**

La PTH parece tener dos efectos sobre el hueso que provocan absorción de calcio y fosfato:

**1) Fase rápida de la absorción de calcio y fosfato (Osteólisis):** se inicia en minutos y aumenta progresivamente durante varias horas, y es el resultado de la activación de las células óseas ya existentes, como los osteocitos y los osteoblastos. <sup>(4, 6, 7 y 9)</sup>

Cuando se presentan grandes cantidades de PTH, la concentración de calcio iónico en la sangre comienza a elevarse en minutos mucho antes de que puedan desarrollarse nuevas células óseas. Estudios histológicos y fisiológicos han demostrado que la PTH provoca la eliminación de sales del hueso de dos zonas: de la matriz ósea en la vecindad de los osteocitos del interior del propio hueso, y en la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie del hueso. <sup>(6)</sup>

Habitualmente no se pensaba que los osteoblastos y osteocitos funcionaban para resorber sales del hueso, ya que normalmente se asocian con el depósito y calcificación del hueso. Estudios más recientes han demostrado, que los

osteoblastos y osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extiende por el hueso y sobre todas las superficies óseas, excepto las pequeñas zonas adyacentes a los osteoclastos. De hecho, prolongaciones largas y laminares se extienden de un osteocito a otro por toda la estructura ósea y a su vez los conectan con los osteoblastos. Este extenso sistema se denomina Sistema de Membrana Osteocítica, y se cree que representa una membrana que separa el propio hueso del líquido extracelular. <sup>(6)</sup>

Entre la membrana osteocítica y el hueso existe un líquido llamado Líquido Óseo. Los experimentos sugieren que la membrana osteocítica bombea iones desde el líquido óseo hacia el líquido extracelular. Cuando la bomba osteocítica se activa en exceso, la concentración de calcio del líquido óseo disminuye aún más, y entonces se resorben sales de fosfato cálcico del hueso. Este efecto se denomina Osteólisis y ocurre sin la resorción de la matriz fibrosa y de gel. Cuando la bomba se inactiva, se eleva la concentración del calcio del líquido óseo y se vuelven a depositar en la matriz sales de fosfato cálcico. <sup>(6)</sup>

Las membranas celulares de los osteocitos y osteoblastos, al tener proteínas receptoras que ligan a la PTH, permiten que esta

última active la bomba de calcio dando lugar al proceso anteriormente descrito. <sup>(6 y 9)</sup>

Se cree que la PTH estimula esta bomba aumentando la permeabilidad al calcio del lado del líquido óseo de la membrana osteocítica, lo que permite que los iones calcio difundan al interior de las células de la membrana desde el líquido óseo. Después, la bomba de calcio del otro lado de la membrana celular transfiere los iones de calcio a lo largo del resto del camino hasta el líquido extracelular. <sup>(6 y 9)</sup>

**2) Fase lenta de la absorción ósea y liberación de fosfato cálcico (activación de los osteoclastos):** un efecto mucho más conocido, y del que existen pruebas más claras, es la activación de los osteoclastos. Sin embargo, los osteoclastos no tienen proteínas de membranas receptoras de PTH, por lo que se cree que los osteoblastos y osteocitos emiten unas señales paracrinas, que estimulan a los osteoclastos para que reabsorban el hueso por un período de semanas o meses. <sup>(5, 6 y 9)</sup>

La activación de los osteoclastos se produce por la activación inmediata de los osteoclastos ya existentes y por la formación de

nuevos osteoclastos, los cuales inician la resorción del hueso previamente mineralizado y también la porción orgánica de la matriz ósea (principalmente colágeno tipo I), con lo cual se libera hidroxiprolina (principal componente del colágeno) y a continuación se excreta por la orina. La excreción de este agente por la orina es un excelente indicador de resorción de hueso <sup>(6 y 9)</sup>

La PTH estimula la resorción ósea a través de un incremento del RANKL (Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa), de algunas citoquinas como la IL-1 y IL-6 y por la disminución de la producción de la proteína antirresorptiva llamada osteoprotegerina. <sup>(4)</sup>

Tras unos cuantos meses de exceso de PTH, la resorción osteoclástica del hueso puede hacer que éstos se debiliten y se produzca una estimulación secundaria de los osteoblastos para corregir esta situación. Sin embargo, aún en las fases más tardías existe más resorción que depósito de hueso, en presencia de un exceso de producción de PTH. <sup>(4)</sup>

- **Efectos de la PTH sobre el riñón:**

En el riñón la PTH favorece la resorción del calcio e inhibe la de fosfato. La resorción de calcio por la PTH se produce en el túbulo contorneado distal y está mediada por el sistema de la adenil-ciclasa-AMPC. (4, 5, 6 y 9)

En cuanto a la acción sobre el fosfato, ésta se produce fundamentalmente en el túbulo proximal renal; y como muestra la Fig. 8, se inicia en la membrana basolateral, del mencionado túbulo, donde la hormona se une a su receptor. A su vez el receptor está acoplado a través de la proteína  $G_s$ , a la adenilciclasa (paso 1); cuando ésta última se activa, cataliza la conversión de ATP en AMPC (paso 2), quien a su vez activa una serie de proteincinasas (paso 3). Las proteincinasas activadas fosforilan proteínas intracelulares (paso 4) y conducen a la acción fisiológica final en la membrana luminal con inhibición del cotransporte  $Na^+-P^+$  (paso 5). La supresión del cotransporte  $Na^+-P^+$  da lugar a la reducción de la resorción del fosfato y por ende a un aumento de la fosfaturia (una de la principales acciones de la PTH a nivel renal) (4, 5 y 9)

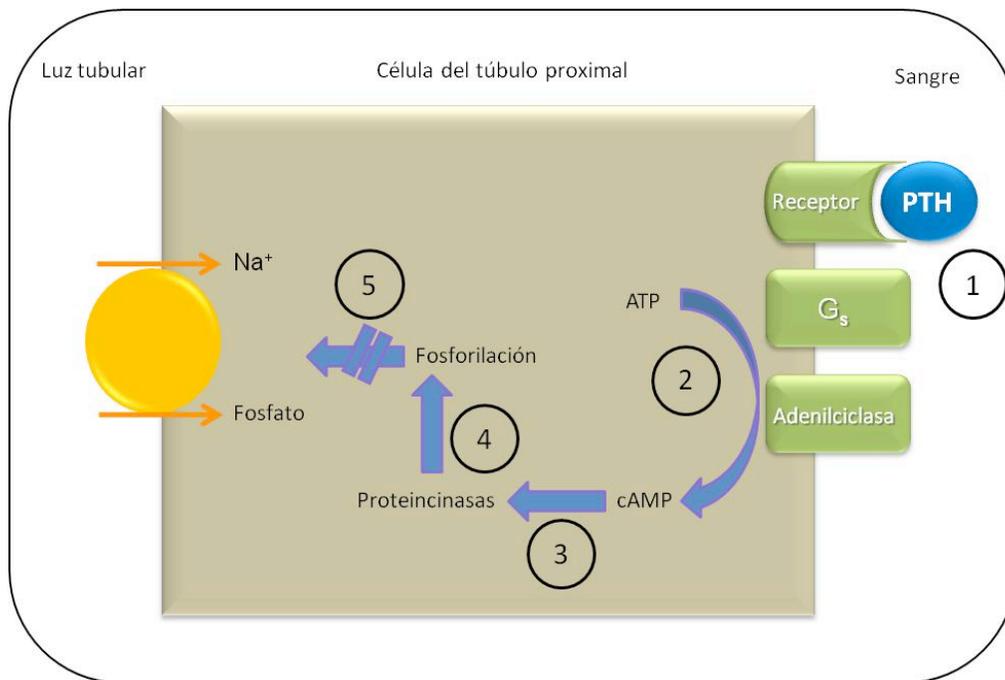


Fig. 8 Mecanismo de acción de la PTH sobre el túbulo proximal renal. <sup>(9)</sup>

El AMPc generado en las células del túbulo proximal se excreta en la orina y se denomina AMPc urinario o nefrógeno. La acción fosfatúrica de la PTH es decisiva, dado que el fosfato resorbido del hueso se elimina en la orina, ya que de otra manera, este fosfato formaría complejos con el calcio en el líquido extracelular. Por lo tanto, la excreción de fosfato en la orina permite el aumento de la concentración plasmática del calcio ionizado. <sup>(9)</sup>

- **Efecto de la PTH sobre el intestino:**

La PTH ejerce una acción indirecta estimuladora de la absorción intestinal del calcio a través de la activación de la vitamina D. La PTH estimula a la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa renal, la cual convierte el 25-hidroxicolecalciferol en su forma activa, 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol, el cual estimula la absorción intestinal del calcio. <sup>(5 y 9)</sup>

Sin embargo, la PTH puede también actuar, al menos en situaciones patológicas o farmacológicas, regulando el metabolismo del calcio a través de la estimulación directa de la absorción intestinal de calcio, por medio de la acción refleja del receptor PTHr-1, el cual ha sido identificado en las células intestinales. <sup>(4)</sup>

#### **1.1.2.1.5 Proteína Relacionada con Hormona Paratiroidea (PTHrP)**

Es un polipéptido que posee 140 aminoácidos, es codificada por el gen del cromosoma 12 y es producido por varios tejidos normales, como las glándulas mamarias, y por tejidos malignos ya que es el principal mediador humoral de la hipercalcemia en

los cánceres. La PTHrP presenta un efecto notable en el crecimiento y desarrollo del cartílago en el feto, produce, al igual que la PTH, hipercalcemia y fosfaturia e interviene en el transporte de calcio en la placenta. Se ha identificado también a la PTHrP en los queratinocitos de la piel, en los músculos de fibra lisa y en los dientes; en ellos, ésta se identifica en el epitelio del esmalte y a este nivel Barret y cols. en el 2010 reportan que la ausencia de PTHrP en el esmalte dentario induce la ausencia de erupción de los dientes. <sup>(4 y 8)</sup>

#### **1.1.2.2 Calcitonina**

La calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides cuyo efecto principal es el de disminuir las concentraciones plasmáticas del calcio; en general, da lugar a efectos opuestos a los de la PTH. No obstante, desde el punto de vista cuantitativo, el papel que desempeña la calcitonina es mucho menor que el de la PTH en lo relativo a la regulación de la concentración del calcio. <sup>(6)</sup>

##### **1.1.2.2.1 Estructura química, síntesis y secreción**

La calcitonina es un péptido de una cadena recta con 32 aminoácidos. Ocho de esos residuos son invariables, e incluyen una prolinamida carboxiterminal y un puente disulfuro de cisteína en las posiciones 1 y 7 (éstas 2 características son esenciales para la actividad biológica). Por otra parte los residuos en la porción media de la molécula (posiciones 10 a 27) son variables y parecen influir sobre la potencia y duración de su acción. (2, 4, 5, 6, 7, 9 y 10)

Esta hormona es sintetizada y secretada por las células Parafoliculares o células C ("C" por calcitonina) de la Tiroides y otras células neuroendocrinas. Las células C se originan en parte de la cresta neural, desde la que migran a la Tiroides, pasando a constituir aproximadamente el 0,1% de la misma y forman pequeñas aglomeraciones celulares, que contienen vesículas secretoras, situadas en el tejido intersticial y parafolicular de la tiroides. A su vez, las células C poseen en su plasmalema unos receptores-sensores de calcio para detectar los cambios en su concentración plasmática, y así regular la secreción de la calcitonina (2, 4, 5, 6, 7 y 9)

El gen de la calcitonina se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, y codifica la síntesis de 3 péptidos: calcitonina,

catacalcina (KC), las cuales se sintetizan en la tiroides, y el denominado “péptido relacionado genéticamente con la calcitonina” (PRGC), el cual se sintetiza a nivel de Sistema Nervioso Central y Periférico. Este gen regula la síntesis de preprocalcitonina (que posee 141 aminoácidos), y que actúa como un péptido señal que se divide y produce la procalcitonina (con 116 aminoácidos), la cual a su vez da origen a la calcitonina y que finalmente se almacena en gránulos secretores para su secreción subsecuente. (4, 5, 9 y 10)

La secreción de la calcitonina está regulada por los niveles de calcio plasmático, a través del mismo sistema sensor de calcio que regula la PTH, pero de una manera inversa. Esto quiere decir que cuando la concentración plasmática de calcio es alta aumenta la secreción de calcitonina y, cuando es baja, dicha secreción se reduce o es indetectable. (2, 4, 5, 6, 7 y 9)

Las concentraciones normales circulantes de calcitonina en seres humanos son menores de 10 pg/ml. Las cifras medias en mujeres son menores que en los hombres, y la vida media en sangre es de unos 10 minutos. (7)

Por último es importante señalar que el alcohol es un potente estímulo de la secreción de calcitonina, donde la respuesta es rápida y se produce tanto al ser administrado por vía endovenosa como oral. <sup>(4)</sup>

#### **1.1.2.2.2 Acciones fisiológicas de la calcitonina**

A diferencia de la PTH, la calcitonina no participa en el ser humano en la regulación continua de la concentración plasmática de calcio. En realidad, el papel fisiológico de la calcitonina en el ser humano es dudoso puesto que ni la tiroidectomía (con la reducción consecuente de la concentración de calcitonina) ni los tumores tiroideos (con elevación de la concentración de calcitonina) provocan desarreglos del metabolismo del calcio, como sería de esperar si la calcitonina tuviera funciones reguladoras importantes. <sup>(9)</sup>

Asimismo, la liberación de calcitonina en respuesta al calcio exógeno parece ser muy variable en el ser humano, aún cuando los que responden en mayor medida son los individuos jóvenes, en proceso de crecimiento. <sup>(4)</sup>

La calcitonina sólo tiene un efecto débil sobre la concentración plasmática de calcio en los adultos, y la razón de ello es doble. Primero, cualquier reducción inicial de la concentración de calcio iónico causada por la calcitonina lleva, en horas, a una poderosa secreción de PTH, que casi supera el efecto de la calcitonina. Tras una tiroidectomía, con la consiguiente supresión de la secreción de la calcitonina, la concentración sanguínea de calcio iónico a largo plazo no presenta alteraciones cuantificables, lo que demuestra de nuevo la superación del sistema de control de la PTH; en segundo lugar, en el adulto, las tasas diarias de resorción y depósito de calcio son bajas, incluso después de que la tasa de absorción se enlentece por el efecto de la calcitonina, ésta todavía tiene un efecto ligero sobre la concentración plasmática del calcio iónico.

(6 y 10)

El efecto de la calcitonina en niños es mucho más llamativo, debido a que en ellos el remodelado óseo es mucho más rápido, con una resorción y depósito de hasta 5 g diarios o más, lo cual supone entre 5 y 10 veces el calcio total en todo el líquido extracelular. También en ciertas enfermedades óseas, como la Enfermedad de Paget, en la que está muy acelerada la actividad

osteoblástica, la calcitonina tiene un efecto mucho más potente a la hora de reducir la resorción ósea. <sup>(6)</sup>

Por lo anteriormente expuesto es fácil intuir que la acción por medio de la cual la calcitonina disminuye las concentraciones de calcio iónico es a través de la reducción de la resorción ósea, la cual lleva a cabo por medio de dos efectos: <sup>(4, 5 y 6)</sup>

- El efecto inmediato, que consiste en disminuir la actividad resorptiva de los osteoclastos (únicas células óseas ricas en receptores para la calcitonina) y posiblemente el efecto osteolítico de la membrana osteocítica en todo el hueso, desplazando así el equilibrio a favor del depósito de calcio en las sales de calcio óseas intercambiables. La calcitonina inhibe la producción de HCl (ácido clorhídrico) y enzimas proteolíticas, vitales para que los osteoclastos reabsorban el tejido óseo. Este efecto sin embargo es transitorio, ya que tanto in vitro como in vivo, los osteoclastos parecen volverse impermeables a la calcitonina en pocos días.
- El segundo efecto, más prolongado, consiste en disminuir la formación de nuevos osteoclastos. También, debido a que la resorción osteoclástica del hueso ocasiona

secundariamente actividad osteoblástica, la disminución del número de osteoclastos va seguida por la disminución del número de osteoblastos. Por lo tanto, el resultado neto, es simplemente la reducción de la actividad osteoclástica y osteoblástica, con lo cual no existe un efecto prolongado significativo sobre la concentración plasmática del calcio iónico, es decir, su efecto es transitorio ya que dura unas cuantas horas o a lo sumo unos pocos días.

En el riñón, la calcitonina inhibe la resorción de fosfato, promoviendo su excreción, e induce una débil calciuresis que contribuye con el efecto hipocalcémico de la hormona. <sup>(4)</sup>

### **1.1.2.3 Vitamina D**

Tradicionalmente se le asignó a la vitamina D una participación pasiva en el metabolismo del calcio y se creía que su presencia a concentraciones adecuadas permitía la absorción eficaz de calcio en la dieta, así como la expresión completa de la acción de la PTH. Hoy se sabe que la vitamina D tiene una función más activa en la homeostasis del calcio. Aún cuando se denomina “vitamina” D, ésta es una hormona que, junto con la PTH, actúa como un importante regulador de las concentraciones

plasmáticas del calcio, ya que su función es promover la mineralización del hueso nuevo y sus acciones están coordinadas para incrementar las concentraciones de calcio y fosfato en el plasma, de modo que estos elementos puedan depositarse en el mineral del nuevo hueso. <sup>(7 y 9)</sup>

#### **1.1.2.3.1 Síntesis de la vitamina D**

La vitamina D se encuentra en el organismo en 2 formas: una exógena (Vitamina D<sub>2</sub>) y otra endógena (Vitamina D<sub>3</sub>), las cuales difieren químicamente en sus cadenas laterales. Estas diferencias también alteran su metabolismo, pero en general la actividad biológica de sus metabolitos activos es comparable. La vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) es producida por la irradiación ultravioleta del esteroide de las plantas y es disponible a través de la dieta (leche, huevos, cereales, pan, entre otros). La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) es sintetizada en la piel a partir de la conversión fotolítica de un metabolito del colesterol inducido por la radiación ultravioleta de la luz solar; la tasa de éste metabolito se utiliza como marcador de déficit, normalidad o exceso de vitamina D en el organismo (normal 18-36 ng/ml ó 45-90 nmol/l). Cuando en la piel no se sintetizan cantidades suficientes de vitamina D<sub>3</sub>, es necesario ingerir éste compuesto en la

alimentación, y es por ello que se denomina vitamina. (2, 3, 4, 5, 7, 8 y 14)

La razón por la cual se considera una hormona a la vitamina D es porque el colecalciferol en sí mismo es inactivo y necesita sufrir una serie de hidroxilaciones para formar un metabolito activo, el 7-dehidrocolesterol. (2, 3 4, 5, 7 y 14)

Hay dos fuentes de colecalciferol en el cuerpo: por una parte puede ser ingerido en la dieta o sintetizado en la piel en presencia de luz ultravioleta a partir del 7-dehidrocolesterol. La exposición solar de 5 a 15 minutos en manos, brazos y cara son suficientes para la producción de vitamina D<sub>3</sub>; sin embargo la exposición prolongada a la luz solar no produce cantidades tóxicas de D<sub>3</sub>, ya que la melanina de la epidermis absorbe la radiación UV, reduciendo de esta forma la efectividad de la luz solar para producir D<sub>3</sub> en la piel. (3 y 4)

Como se mencionó, el colecalciferol en sí es fisiológicamente inactivo, por lo que sufre una hidroxilación en el hígado para formar el 25-hidroxicolecalciferol, también inactivo (este paso ocurre en el retículo endoplasmático y requiere NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina), O<sub>2</sub> y Mg<sup>2</sup>). El 25-hidroxicolecalciferol se encuentra unido a una globulina α en el

plasma y es la principal forma de vitamina D circulante. (2, 3, 4, 5, 7, 8, 10 y 14)

La formación del 25-hidroxicolecalciferol es un proceso que está limitado, ya que él mismo ejerce una retroinhibición sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroacción tiene una importancia extrema por dos razones: en primer lugar, el mecanismo de retroacción regula con precisión la concentración del 25-hidroxicolecalciferol en el plasma (como lo muestra la Fig. 9); la ingesta de vitamina D<sub>3</sub> puede aumentar muchas veces, y sin embargo la concentración de 25-hidroxicolecalciferol permanece casi normal). Este alto grado de control por parte de la retroacción evita una actividad excesiva de la vitamina D cuando está presente en una cantidad demasiado elevada. (6)

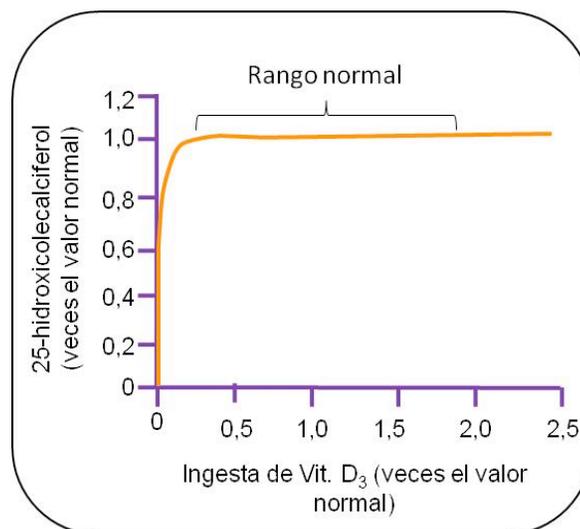


Fig. 9 Efecto del aumento de la ingesta de vitamina D<sub>3</sub> sobre la concentración plasmática del 25-hidroxicolecalciferol. <sup>(6)</sup>

En segundo lugar, la conversión controlada de vitamina D<sub>3</sub>, en 25-hidroxicolecalciferol conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización en el futuro. Una vez que ha sido transformada, sólo persiste en el organismo durante unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses. <sup>(6)</sup>

En el riñón el 25-hidroxicolecalciferol sufre una hidroxilación mediante una de 2 rutas: se puede hidroxilar en la posición C1 para producir el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), la forma fisiológicamente activa de la vitamina D, o puede hidroxilarse en C24 para producir 24,25-dihidroxicolecalciferol, que es inactivo (ver Fig. 10). La hidroxilación en C1 es catalizada por la enzima 1  $\alpha$  hidroxilasa; regulada por varios factores, incluyendo la concentración plasmática de calcio y de PTH; y se da en los túbulos renales proximales, por lo que en ausencia de riñones, la vitamina D, pierde casi toda su eficacia. La hidroxilación en C1 o en C24 ocurre en la mitocondria renal y requiere de NADPH, O<sub>2</sub>, Mg<sup>2+</sup> y citocromo P-450. <sup>(2, 3, 4, 5, 6, 7 y 14)</sup>

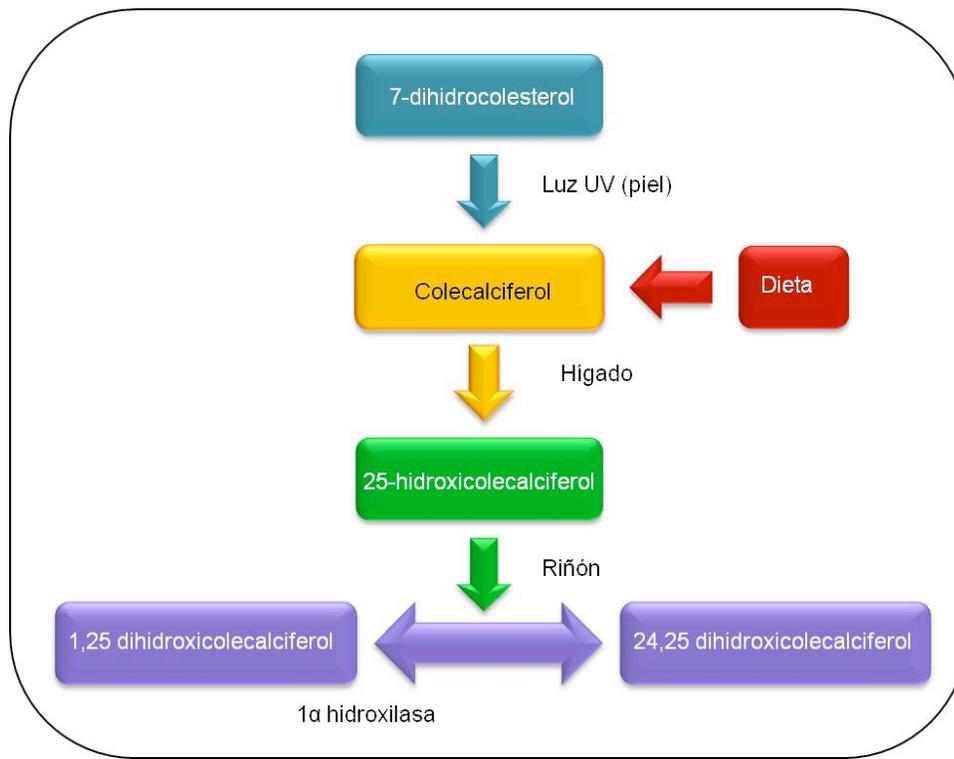


Fig. 10 Síntesis del 1,25 dihidroxicolecalciferol. <sup>(9)</sup>

### 1.1.2.3.2 Transporte de la vitamina D

La vitamina D y sus metabolitos hidroxilados son moléculas lipofílicas e hidrófobas. Debido a su baja solubilidad en el medio acuoso del plasma, los compuestos de la vitamina D son transportados unidos a proteínas, donde la más importante es la proteína ligadora de vitamina D (DBP). La DBP es sintetizada en el hígado y circula en el plasma en concentraciones 20 veces

mayores que la cantidad total de metabolitos de vitamina D. Dado que la DBP sólo tiene un sitio de unión para los esteroides, solamente el 5% de la DBP total del plasma es ocupado por los metabolitos. Los metabolitos de la vitamina D son transportados unidos primariamente a DBP (85-88%) y a albúmina (12-15%) y muy poco circula en forma libre. <sup>(4)</sup>

### **1.1.2.3.3 Regulación de la síntesis de la vitamina D**

El que las células renales liberen 1,25 dihidroxicolecalciferol ó 24,25 dihidroxicolecalciferol depende de la concentración de calcio. Cuando el calcio es suficiente, con ingestión dietética adecuada y concentración plasmática normal o aumentada de calcio el 24,25 dihidroxicolecalciferol es sintetizado con preferencia, debido a que no hay necesidad de más calcio. Por otro lado, cuando éste es insuficiente, el 1,25 dihidroxicolecalciferol es sintetizado primordialmente para asegurar la absorción de calcio adicional en el tubo digestivo. <sup>(2, 3, 4, 5, 6, 8 y 14)</sup>

La actividad de la enzima 1  $\alpha$  hidroxilasa se regula modificando la producción del metabolito activo, calcitriol, y aumenta bajo la influencia de cada uno de los siguientes 3

factores: disminución de la concentración de calcio en plasma, incremento de la concentración de la PTH circulante y reducción de la concentración plasmática de fosfato. <sup>(8 y 9)</sup>

#### **1.1.2.3.4 Acciones fisiológicas de la vitamina D**

Las principales acciones fisiológicas de la vitamina D (1,25 dihidroxicolecalciferol), son aumentar la concentración plasmática de calcio y fosfato y promover la mineralización de hueso nuevo. Para aumentar las concentraciones de calcio y fosfato, la vitamina D tiene acciones coordinadas sobre el intestino, riñón y hueso. Puesto que el 1,25 dihidroxicolecalciferol es una hormona esteroide, su mecanismo de acción implica estimulación de la transcripción de genes y síntesis de nuevas proteínas, con las siguientes acciones fisiológicas: <sup>(4, 6, 7 y 9)</sup>

- **Acciones en el intestino:** las principales acciones del Calcitriol se observan en el intestino, y comprenden el incremento de calcio y fosfato en sangre, aunque es más conocido su efecto sobre el primero. A nivel intestinal, el calcitriol induce la síntesis de una proteína de unión de calcio dependiente de vitamina D llamada Calbindina D-

28K, la cual es una proteína citosólica a la que se unen 4 iones de calcio. <sup>(4, 5, 9 y 10)</sup>

En la Fig. 11 se observa el mecanismo de absorción de calcio en las células epiteliales intestinales; células en donde el calcitriol aumenta, durante unos 2 días, la formación de la Calbindina. El calcio se difunde desde la luz del intestino hacia el interior de la célula siguiendo su gradiente electroquímico (paso 1); en el interior de la célula el calcio se une a la calbindina (paso 2), la cual actúa en el borde en cepillo de las células epiteliales y transporta el calcio al interior del citoplasma celular, y el calcio se desplaza después hacia la circulación a través de la membrana basolateral por una bomba de calcio/ATP-asa (transporte facilitado hacia la circulación) (paso 3). <sup>(6 y 9)</sup>

La tasa de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de calbindina; por otra parte, la calbindina permanece en las células durante varias semanas después de que el calcitriol se ha eliminado del organismo, causando un efecto prolongado sobre la absorción de calcio. <sup>(6)</sup>

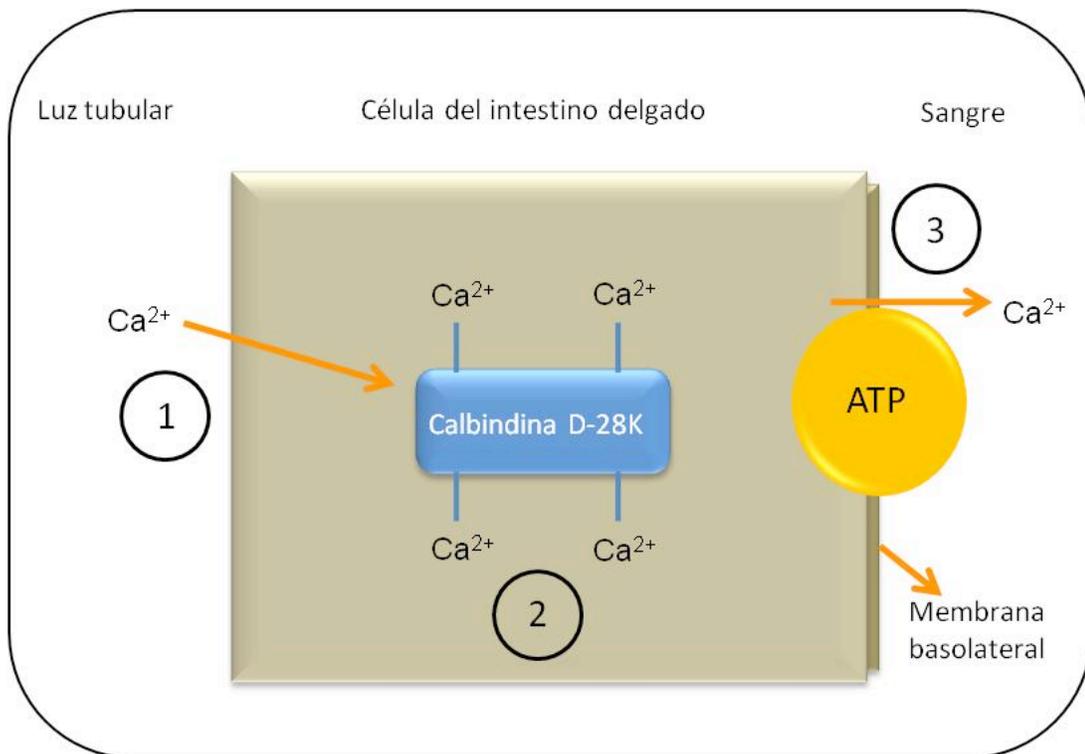


Fig. 11 Mecanismo de absorción de calcio en las células intestinales <sup>(9)</sup>

- **Acciones en el riñón:** las acciones del calcitriol sobre el riñón son similares a las del intestino (estimula la resorción del calcio y el fosfato). En el riñón, las acciones del calcitriol son claramente distinguibles de las de la PTH, ya que ésta última estimula la resorción de calcio e inhibe la del fosfato, mientras que el calcitriol estimula la resorción de ambos iones. <sup>(2, 7 y 9)</sup>

- **Acciones en el hueso:** el calcitriol tiene, por un lado, una acción indirecta sobre el hueso al facilitar, mediante la absorción intestinal de calcio y fósforo, los materiales esenciales para la mineralización de la matriz orgánica u osteoide; por otro lado, ejerce una acción ambivalente sobre las células óseas, ya que a través de receptores en los osteoblastos, estimula la síntesis de proteínas no colágenas, como osteocalcina y osteopontina, y a la vez, favorece la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos, estimulando la resorción ósea. Esta acción es así ya que el hueso “viejo” mineralizado se resorbe para suministrar más calcio y fosfato al líquido extracelular, de modo que el hueso “nuevo” pueda mineralizarse (remodelado óseo). <sup>(5 y 9)</sup>

En el remodelado óseo, el calcitriol, promueve la formación ósea, pero los osteoblastos difieren en su respuesta según su grado de maduración. En las etapas tardías de diferenciación, los osteoblastos responden al calcitriol con un incremento en la producción de osteocalcina, pero en las etapas iniciales no responden a él. Algo similar ocurre con los efectos del calcitriol sobre la fosfatasa alcalina y el colágeno tipo I, ya que son inhibidos en las etapas tempranas de la diferenciación de los

osteoblastos, pero estimulados en las etapas tardías. Por otro lado, el calcitriol induce también la resorción ósea incrementando el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, la estimulación de la osteoclastogénesis, por el calcitriol, es mediada por los osteoblastos, ya que éste induce la formación de RANKL en los osteoblastos, el cual estimula la diferenciación de los precursores de los osteoclastos y promueve su actividad. <sup>(4)</sup>

## **1.2.- Metabolismo del Fósforo**

En el cuerpo humano, el 80% del fósforo se encuentra en el esqueleto, un 10% en el músculo esquelético y el 10% restante se localiza en las células o circula en el plasma en forma de fosfato inorgánico, que se distribuye libremente entre el líquido extracelular y el intracelular. <sup>(5 y 7)</sup>

Las concentraciones de fosfato plasmático son medidas como fósforo, con un rango normal en los adultos de 2,5 a 4,5 mg/dl; en los niños los valores de fosfato son mayores y varían con la edad. <sup>(4)</sup>

En el plasma, y a pH fisiológico de 7,40, un 50% del fosfato se encuentra en forma divalente, bajo la forma monovalente un 20% y la trivalente aparece en cantidades mínimas. <sup>(4 y 5)</sup>

Aparte del fósforo inorgánico, el plasma contiene alrededor de 90 mg/L de fosfato en forma de esteres y fosfolípidos. <sup>(4 y 5)</sup>

A diferencia del calcio, cuya concentración es muy estable, la del fosfato muestra variaciones relacionadas con el aporte alimentario (granos y carnes principalmente) y con la excreción renal, además muestra un ritmo circadiano: los valores mínimos se observan por la mañana, y van seguidos de una elevación en el transcurso del día hasta alcanzar un máximo que aparece alrededor de las 8 pm. <sup>(4)</sup>

Otra parte del fósforo del organismo se encuentra en forma de pirofosfatos orgánicos, de los que se estima que el esqueleto contiene unos 3-5 g. La función y metabolismo de los pirofosfatos son aún objeto de estudio; se piensa que desempeñan un papel en la superficie del hueso, donde impedirían la precipitación del calcio y fosfato de soluciones precipitables y prevendrían simultáneamente la disolución de la hidroxiapatita; así pues, el pirofosfato inorgánico sería un regulador local de la formación y disolución del hueso. Una pirofosfatasa intracelular contrarrestaría estos efectos, y el fosfato así liberado podría inhibir a su vez a ésta enzima. <sup>(4)</sup>

La enzima mejor estudiada, y la más abundante en el hueso, es la fosfatasa alcalina, la cual es una pirofosfatasa. La fosfatasa alcalina de origen óseo, termolábil, puede medirse en el plasma, donde su concentración es aproximadamente proporcional a la formación ósea. <sup>(4)</sup>

### **1.2.1 Funciones del Fósforo**

En la fisiología normal, el fósforo interviene en una variedad de funciones tales como: <sup>(2, 4 y 5)</sup>

- Actúa como un componente esencial de los ácidos nucleicos.
- Interviene en el almacenamiento y transferencia de la energía celular a través de la formación de ATP.
- Es un factor modulador de la actividad de proteínas a través de la fosforilación.

- Es una parte integral de los fosfolípidos de las membranas celulares.
- Forma parte del tejido óseo, ya que junto con el calcio forma los cristales de hidroxapatita, que es el principal componente de la matriz ósea mineralizada.

### **1.2.2 Absorción intestinal del fósforo**

La absorción del fósforo ingerido tiene lugar en un sitio distal del duodeno y utiliza tanto mecanismos dependientes como independientes del calcio, que pueden ser activos o pasivos. La absorción de fósforo por el intestino humano es relativamente eficiente variando entre el 55 y 80% (dependiendo de la ingesta y absorción concurrente de calcio). Sin embargo, hay regulación por parte de las hormonas calcitricas, especialmente por parte del calcitriol que incrementa su absorción, mientras que la PTH y las calcitoninas sólo tienen efectos menores. <sup>(2 y 4)</sup>

La absorción intestinal del fósforo se puede producir por dos vías: <sup>(5)</sup>

- **Vía Paracelular:** es un proceso de difusión simple a través de los enterocitos, que ocurre cuando la concentración de fósforo en la luz intestinal supera los 4,7 mg/dl, como sucede tras la ingestión de leche y sus derivados, carnes, legumbres y pescados.
- **Vía Transcelular:** está es la vía cuantitativamente de mayor trascendencia, donde el fósforo se absorbe por un cotransporte con el  $\text{Na}^+$  (sodio), que ocurre a nivel de la membrana luminal de las microvellosidades intestinales y que es estimulado por el calcitriol. La energía necesaria para ese transporte es facilitada por el gradiente de  $\text{Na}^+$ , mantenido por la  $\text{ATPasa -Na}^+/\text{K}^+$ . El fósforo sale del enterocito a través de su membrana basolateral por transporte pasivo, a favor de su gradiente eléctrico y de concentración.

Finalmente el fósforo no absorbido es eliminado por las heces. (4, 5 y 6)

### 1.2.3 Excreción renal del fósforo

El riñón es el principal órgano responsable de la homeostasis del fosfato, y el principal factor que determina el nivel del fósforo sérico es la resorción renal del fósforo inorgánico. Casi todo el fósforo del plasma es filtrado en los riñones, excepto un 10% que se encuentra formando complejos. A su vez, el 85-95% del fósforo filtrado se resorbe. <sup>(4)</sup>

Los aproximadamente 600 mg/día que se excretan representan la resultante de la filtración glomerular, la resorción tubular y una eventual secreción tubular. El fósforo filtrado es resorbido mayoritariamente en el túbulo proximal de las nefronas profundas, y sólo una pequeña parte (menos del 10%) es reabsorbida en las porciones distales del nefrón. <sup>(4)</sup>

La acción de la PTH, permite al riñón prevenir incrementos de la concentración del fosfato sanguíneo, al disminuir la absorción del mismo. Otros factores que regulan la resorción renal de fosfato incluyen la ingesta a través de la dieta (una dieta baja en fósforo aumenta la resorción del fósforo filtrado, mientras que una ingesta alta en fósforo disminuye la resorción tubular del mismo), el calcitriol, la insulina, la hormona del crecimiento, las hormonas tiroideas que incrementan la resorción y los

glucocorticoides y la calcitonina que tienen efectos fosfatuúricos. (4 y 5)

El transporte del fósforo a través del epitelio tubular renal, es esencialmente unidireccional e involucra su entrada por la membrana apical de la célula túbuloproximal con borde en cepillo, su paso a través de ella y su salida por la membrana basolateral de la misma célula. (4 y 5)

La captación de fósforo a nivel de la membrana apical es el paso limitante de todo el proceso de absorción y es el blanco de casi todos los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que alteran la resorción de fósforo. En el túbulo proximal, la entrada de fósforo es mediada por transportadores dependientes de  $\text{Na}^+$ , localizados en la membrana apical, que a su vez dependen del gradiente de  $\text{Na}^+$  creado por la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , que se encuentra en la membrana basolateral (para movilizar el proceso del transporte). El cotransporte  $\text{Na}/\text{P}_i$  es muy sensible a los cambios de pH, incrementándose de 10 a 20 veces cuando el pH se eleva de 6 a 8,5. Esto refleja no sólo el transporte preferencial de la forma bivalente de fosfato sino también la acción de los protones sobre el cotransporte. (4 y 5)

Por lo menos dos sistemas cinéticamente diferentes de cotransporte Na/P<sub>i</sub> han sido identificados en el túbulo proximal: uno de alta capacidad y baja afinidad que se encuentra sólo en la porción contorneada, y que es responsable de la mayor parte del transporte del P<sub>i</sub>, y otro sistema de baja capacidad y alta afinidad, que se encuentra tanto en la porción contorneada como en la recta, y es responsable de la resorción residual del P<sub>i</sub>.

(4)

La resorción renal del P<sub>i</sub> es saturable, de forma que a medida que aumentan las tasas séricas, aumenta la cantidad reabsorbida hasta alcanzar el denominado “Transporte máximo de fósforo”, a partir del cual todo el filtrado es excretado. <sup>(5)</sup>

#### **1.2.4 Las Fosfatoninas**

Dada la gran diversidad de funciones del fósforo sería de esperar que el organismo tuviera un sistema de regulación especial para éste anión. Sin embargo, por años se creyó que el mantenimiento de la homeostasis del fósforo era llevado a cabo por las hormonas calcitropicas clásicas, como una acción colateral; pero en los últimos años un creciente número de trabajos han demostrado que existe una nueva clase de

hormonas o factores proteicos cuya acción primaria es la regulación del balance del fósforo. Así se le ha dado el nombre de fosfatoninas a éstos factores fosfatúricos circulantes, los cuales actúan directamente sobre el riñón para inducir la excreción renal de fósforo. <sup>(4)</sup>

Son muchas las fosfatoninas que se conocen en la actualidad pero el FGF 23 es el mejor estudiado y el que ha demostrado tener una acción fosfatúrica tanto in vitro como in vivo. El FGF 23 produce una fosfaturia, que a diferencia de la ocasionada por la PTH, no estimula la producción de calcitriol, sino que controla la resorción del fósforo a través de la regulación de la expresión de miembros de la familia de cotransportadores Na-P<sub>i</sub>.

<sup>(4)</sup>

Además, el FGF 23 presenta una mayor expresión en el hueso y, de forma interesante, es expresado altamente durante la fase del remodelado óseo, ya que puede ser producido por los osteoblastos y los condrocitos. <sup>(4)</sup>

## **2.- Metabolismo Óseo**

El hueso es un tejido conectivo mineralizado, especializado y dinámico, y que junto con el cartílago forma parte del esqueleto, el cual está sometido a un proceso de remodelado continuo a lo largo de la vida. (4, 15, 16 y 17)

El esqueleto cumple con diferentes funciones tales como dar soporte estructural a articulaciones y puntos de inserción para los músculos, permite la realización de movimientos al cuerpo humano (al facilitar palancas), protege a diversos órganos y tejidos (encéfalo, médula espinal y el contenido del tórax y pelvis), es la base estructural de la hematopoyesis, ya que en el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo rico en células multipotenciales que dan origen a diferentes células mesenquimáticas, y por último es una reserva metabólica de iones para todo el organismo, especialmente de calcio y fosfato. (4, 10, 15, 16 y 17)

El tejido óseo contiene un 99% del calcio del organismo, 90% del fosfato, un 50% del magnesio y 33% del sodio orgánico; se encuentra recubierto en sus caras externas e internas por periostio y endostio, respectivamente, los cuales son esenciales para la nutrición, crecimiento y reparación del mismo. (4 y 10)

Desde el punto de vista estructural, el hueso presenta dos porciones:

- **Hueso cortical o compacto:** forma una capa periférica y continua en la diáfisis de los huesos largos, en las

láminas internas y externas de los huesos planos y en la periferia de los huesos cortos. Visto al microscopio, posee una estructura con conductos longitudinales o canales de Havers, que discurren en paralelo a lo largo del hueso (fueron descritos en 1691 por Compton Havers, y de allí deriva su nombre), y posee unos canales transversales que son conocidos como canales de Volkmann (ver Fig 12). (4, 16 y 17)

Los conductos de Havers tienen un diámetro de 10 a 350  $\mu\text{m}$ ; en el interior de los más finos se encuentran un capilar y una vénula, y en los de mayor diámetro se hallan varios vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas. Concéntricamente a cada conducto de Havers se disponen las laminillas óseas, que adoptan una disposición característica de cilindro, denominada osteoma o sistema de Havers (ver Fig. 12). (8 y 16)

- **Hueso trabecular o esponjoso:** predomina en la porción central de los huesos cortos, en las epífisis y metáfisis de los huesos largos y en el diploe de los huesos planos. Carece de conductos de Havers, y está constituido por una serie de laminillas o trabéculas que conforman

unas cavidades llamadas areolas, las cuales se comunican entre sí y albergan a la médula ósea (ver Fig. 12). (4, 16 y 17)

Las trabéculas del tejido esponjoso tienen una orientación que le brindan al hueso una mayor resistencia a las presiones o tracciones que debe soportar. (4 y 17)

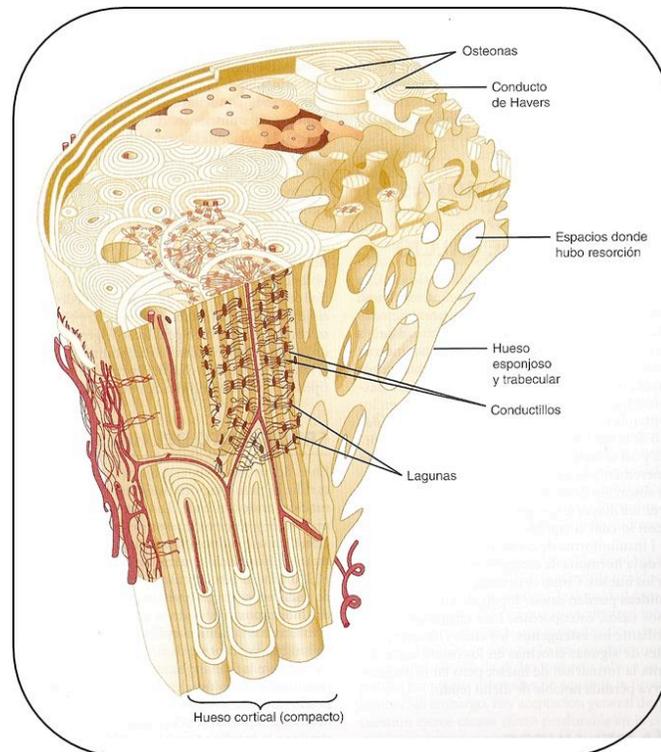


Fig. 12 Estructura del hueso compacto y trabecular. (8)

## 2.1 Composición del hueso

Tanto el hueso trabecular como el compacto están compuestos de: un componente orgánico o matriz ósea, un componente inorgánico o minerales óseos, fluido óseo y células óseas. Estos dos últimos son responsables, respectivamente, del 30-35% y del 65-70% del peso del esqueleto. Esta relación varía en el hueso neoformado, ya que éste posee una proporción mayor de matriz. <sup>(4 y 16)</sup>

### **2.1.1 Componente orgánico o Matriz Ósea**

El componente orgánico ó matriz ósea, representa alrededor de 1/3 del peso del hueso; está compuesta en un 90-95% por fibras colágenas, el 5-10% restante representa a un medio gelatinoso homogéneo denominado sustancia fundamental. Ambos componentes son producidos por los osteoblastos. <sup>(4, 6 y 16)</sup>

#### **2.1.1.1 Colágeno óseo**

El colágeno es una proteína fibrosa que proporciona flexibilidad al hueso y garantiza la resistencia a la tracción y tensión. El colágeno óseo es tipo I (uno de los 14 tipos de colágeno del organismo), el cual también se halla en la piel y tendones y su unidad básica es un monómero ó 3 cadenas  $\alpha$ ,

enrolladas como una hélice, compuestas por proteínas lineales formadas a su vez por glicina, prolina e hidroxiprolina y, en menor cantidad, hidroxilisina (Fig. 13). (4, 6, 10 y 16)

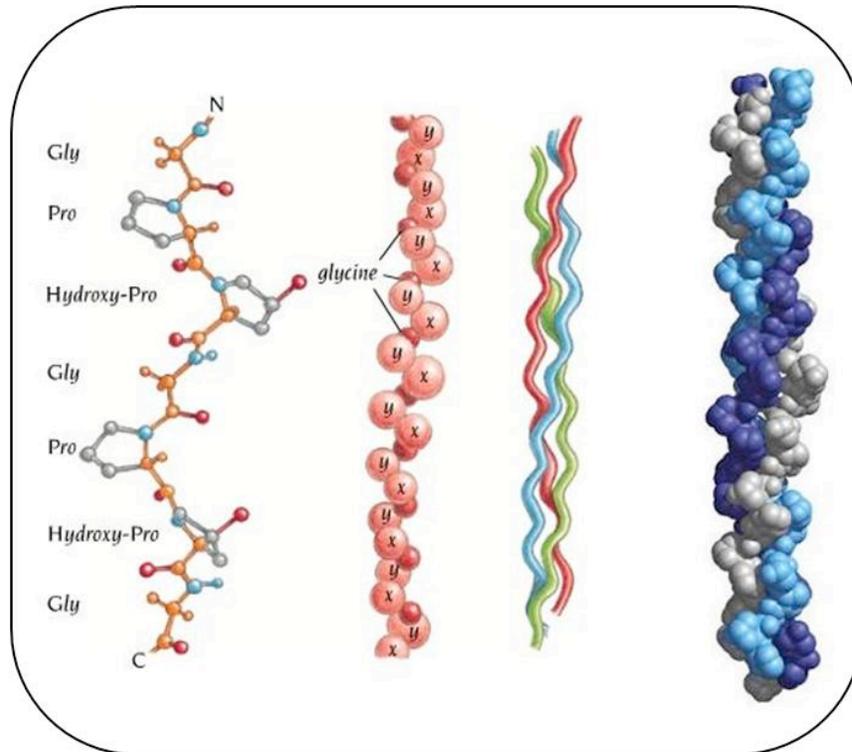


Fig. 13 Estructura del colágeno óseo. (18)

La molécula de colágeno tipo I, conforma una especie de cilindro, tiene su origen en el retículo endoplasmático rugoso de los osteoblastos, en forma de un precursor que es el procolágeno o el tropocolágeno cuyo peso molecular es de 300 KDa y que abandona a la célula por un proceso de exocitosis para acceder

al espacio extracelular, donde sufre modificaciones para formar el colágeno tipo I. (4, 10 y 16)

Cinco cilindros del colágeno tipo I agrupados, constituyen una microfibrilla, y cuando varias de éstas se asocian, por medio de uniones o puentes, forman una fibra de colágeno, sobre la que se deposita el calcio. El colágeno se polimeriza rápidamente y el tejido resultante es el osteoide, un material que parece cartílago, pero que difiere de él porque permite la precipitación de sales de calcio en su interior. La polimerización de las fibras colágenas va seguida de su ordenación espacial en fascículos y después en láminas que forman capas sucesivas de orientación radial. Al mismo tiempo, se establecen enlaces intermoleculares covalentes entre las fibras, denominados enlaces de piridinio o piridinolina, que hacen que sean menos solubles. (4, 10 y 16)

#### **2.1.1.2 Sustancia Fundamental**

La sustancia fundamental está compuesta por líquido extracelular, y por proteínas no colágenas como: (4, 6 y 16)

- Glucoproteínas.

- Glucoproteínas con secuencia RGD como osteopontina, fibronectina, trombospondina y sialoproteínas óseas.
- Proteoglucanos, especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico.
- Factores de crecimiento (FC) como IGF I y II, TGF- $\beta$  (Factor  $\beta$  transformador del crecimiento).
- Osteoproteínas morfogenéticas (BMP).
- Proteínas con ácido gamma- carboxiglutámico.

El papel fisiológico de las proteínas no colágenas de la matriz ósea en la mineralización es favorecer o inhibir el depósito de mineral en la matriz ósea, la maduración o crecimiento del mineral y además presenta una acción enzimática. Por otra parte en la resorción ósea las proteínas no colágenas de la matriz ósea regulan la actividad de los osteoclastos, tienen una acción quimiotáctica y median el proceso de reconocimiento celular; asimismo favorecen el anclaje de las células óseas a la matriz ósea, de tal forma que contribuyen a la conformación de la misma. Por último las proteínas no colágenas óseas tienen la

capacidad de transportar iones, hormonas y metabolitos, así como también estimular o inhibir diferentes enzimas. <sup>(16)</sup>

### **2.1.2 Componente inorgánico o mineral óseo**

El componente mineral del hueso representa aproximadamente las dos terceras partes de su volumen total, y se compone esencialmente de cristales de hidroxiapatita  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , los cuales representan el 65% del peso del hueso. Cada cristal (de unos 400 Å de longitud, 10-30 Å de espesor y 100 Å de anchura) tienen una forma de bandeja larga y plana. La proporción relativa entre el calcio y el fosfato puede variar notablemente según las diferentes condiciones nutricionales, y el cociente  $\text{Ca}^{+2}/\text{P}_i$  varía según el peso corporal entre 1,3 y 2,0. <sup>(4, 6, 10 y 16)</sup>

El conjunto de placas de componente mineral representan una superficie considerable, estimada en cerca de 10 m<sup>2</sup>/g de hueso, y sobre ella se depositan los iones de fosfato, sodio, magnesio, potasio y carbonato. Estos atraen con ellos agua, que a su vez forma una película a través de la cual se producen todos los intercambios de iones entre los cristales y el líquido extracelular. <sup>(4, 6 y 16)</sup>

Determinados iones sólo penetran en la capa de iones absorbidos y otros logran ingresar al interior mismo de los cristales. De este modo, el esqueleto representa en conjunto una enorme reserva de iones de todo tipo que permiten amortiguar las variaciones de composición del medio extracelular. (4, 6 y 16)

Los cristales de hidroxiapatita, le confieren dureza y rigidez al hueso, garantizan la resistencia a la compresión y, al disponerse en forma escalonada uno sobre el otro paralelamente a las fibras colágenas, disminuyen los riesgos de ruptura por cizallamiento, es decir, que este enlace íntimo evita que los cristales y fibras colágenas se deslicen fuera de su posición, dándole así resistencia al hueso. (4 y 6)

### **2.1.3 Fluido óseo**

El hueso posee un espacio vascular propio constituido por sinusoides y capilares que, junto con el espacio extravascular existente entre los vasos sanguíneos y los osteocitos limitantes, forma el espacio ocupado por el fluido extracelular “sistémico” del hueso. Pero, además de éste fluido, en el hueso se halla otro que por un lado impregna al mineral y fibrillas de colágeno y, por otro, baña las lagunas ocupadas por osteocitos incluidos en la

matriz osteoide mineralizada y la red de conductos calcóforos que las comunica. Este fluido óseo puede considerarse como un subcompartimiento del líquido extracelular sistémico cuya misión sería actuar como una membrana funcional controladora del flujo de iones, desde y hacia el hueso. <sup>(16)</sup>

Se conoce que las concentraciones del calcio, fosfato y magnesio en el fluido óseo son menores que en líquido extracelular, sin embargo está aún por dilucidarse el mecanismo por el cual están conectados ambos fluidos. Así, para explicar como el calcio es vertido desde el fluido óseo hacia el líquido extracelular sistémico en contra del gradiente de concentración, se han propuesto las siguientes hipótesis: <sup>(16)</sup>

- Los osteocitos limitantes poseerían un sistema de transporte activo de potasio hacia el fluido óseo, y el gradiente electroquímico generado facilitaría la salida de calcio hacia el líquido sistémico (ver Fig. 14a).
- En la membrana plasmática de los osteocitos limitantes existiría una ATPasa de calcio que expulsaría éste catión a través de ella (ver Fig. 14b).

- Los osteocitos podrían aportar hidrogeniones al fluido óseo y, la acidificación secundaria facilitarían la solubilidad del calcio de la superficie ósea y su salida al líquido extracelular sistémico a través de uniones puntiformes entre los osteocitos limitantes (ver Fig. 14c)

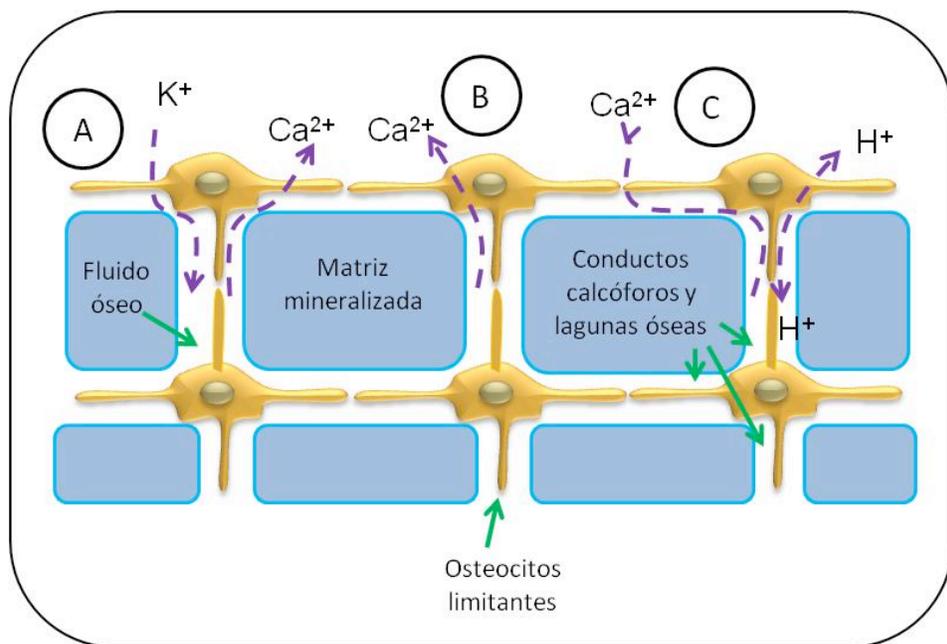


Fig. 14 Fluido óseo y vías de intercambio de calcio con el líquido extracelular sistémico. <sup>(16)</sup>

#### 2.1.4 Células Óseas

En el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo que sirve de base estructural para la hematopoyesis, ya que contiene células multipotenciales, que pueden diferenciarse en diversas células mesenquimales, incluyendo a los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos que son las principales células del hueso. En última instancia, el fenotipo celular dependerá de señales presentes en el microambiente del estroma. <sup>(4 y 16)</sup>

#### **2.1.4.1 Osteoblastos**

Los osteoblastos son de origen mesenquimal y, en cultivos de células, son indistinguibles de los fibroblastos. De hecho, todos los genes expresados en los fibroblastos son también expresados en los osteoblastos, por lo que estos últimos pueden ser considerados como un fibroblasto sofisticado. <sup>(4)</sup>

Con el microscopio óptico los osteoblastos maduros son células grandes de forma cuboidea, de unos 20-30  $\mu\text{m}$  de diámetro, con un núcleo ovalado en el que se distinguen de 2 a 4 nucléolos. Su citoplasma se observa azulado, es decir basófilo por su abundante ARN, y con el microscopio electrónico muestran un retículo endoplasmático rugoso muy notable, propio

de células que desarrollan una intensa síntesis de proteínas (Fig.15).<sup>(10 y 16)</sup>

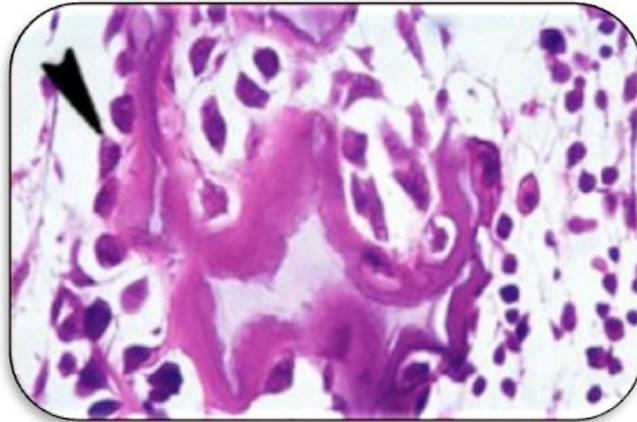


Fig. 15 Osteoblastos vistos al microscopio óptico.<sup>(19)</sup>

Embriológicamente, los osteoblastos provienen de las células de la cresta neural, que a su vez dan origen a los osteoblastos responsables de la osificación primaria de los huesos membranosos del cráneo; y de las células mesenquimales, que dan origen a los osteoblastos osificadores del resto del esqueleto mediante osificación endocondral o secundaria.<sup>(16)</sup>

Las células precursoras, tanto de una como de otra fuente, derivan a su vez de una célula madre, la unidad formadora de fibroblastos-mesenquimatosas (CFU\_F), y, en condiciones

normales, el mesénquima constituye el compartimiento proliferativo de los osteoblastos. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) inducen la diferenciación de las células mesenquimales hacia la línea osteoblástica, y la diferenciación de los osteoblastos es asegurada por los factores de transcripción Runx 2 y Osterix. Las BMP son miembros de la familia de polipéptidos TGF- $\beta$  (Factores  $\beta$  transformadores del crecimiento) que se unen a receptores específicos en la membrana celular para fosforilar proteínas citoplasmáticas, las cuales son translocadas al núcleo para regular la transcripción.

(4, 8 y 16)

El desarrollo y diferenciación de los osteoblastos, también está controlado por factores de crecimiento y citoquinas, producidos en el microambiente de la médula ósea así como por moléculas de adhesión que median las interacciones célula-célula y célula-matriz ósea. El factor sistémico que de manera más potente induce la diferenciación y proliferación de las células de la línea osteoblástica es la hormona Paratiroidea, actuando a nivel de los receptores que los osteoblastos tienen para ella, o por medio de factores locales como el IGF-I (factor de crecimiento parecido a la insulina). (4, 10 y 16)

Los osteoblastos maduros son células polarizadas, con un tiempo de vida menor a 3 meses, dispuestas en forma de empalizada sobre la matriz ósea, que sintetizan y secretan al colágeno y a las proteínas no colágenas de dicha matriz; también son esenciales en la mineralización de la matriz ósea, ya que producen altas cantidades de fosfatasa alcalina, la cual interviene en la mineralización del hueso. (4, 10 y 16)

Los osteoblastos actúan de forma coordinada gracias a la comunicación mediante uniones puntiformes, que permiten el paso de mensajeros como el calcio, citoquinas y prostaglandinas, o por el contacto entre proteínas localizadas en la superficie. Así en la membrana plasmática del osteoblasto se han identificado un grupo de glucoproteínas, conocidas como integrinas, que sirven de enlace entre el citoesqueleto de una célula con la otra o con la matriz extracelular. (16)

Las acciones fisiológicas de los osteoblastos se pueden resumir en: (4 y 16)

- Producir en su totalidad a las proteínas que constituyen a la matriz ósea.

- Dirigir la organización o correcta disposición de esa matriz en forma de fibrillas y fibras, que otorgan una gran resistencia al hueso.
- Contribuir a una adecuada mineralización de esa matriz ósea, un proceso en el que es indispensable la fosfatasa alcalina que producen los osteoblastos.
- Mediar en los efectos que sobre los osteoclastos tienen las hormonas y factores estimulantes de la resorción ósea, desempeñando por lo tanto un papel de intermediario en la misma.

#### **2.1.4.2 Osteocitos**

Los osteocitos son las células más abundantes en el hueso (hay 10 veces más osteocitos que osteoblastos) y derivan de los osteoblastos, una vez que ellos quedan englobados en la matriz calcificada, o bien, cuando los osteoblastos de la superficie finalizan la síntesis de la matriz, se aplanan y se convierten en osteocitos de superficie, mejor conocidos como células limitantes o de superficie (ver Fig. 16). <sup>(4, 10 y 16)</sup>

Los osteocitos presentan una forma estrellada, y se encuentran incluidos en lagunas u osteoplasma en el seno de la matriz osteoide comunicadas por una red de canales o conductos calcóforos, bañados por el fluido óseo extracelular y en cuyo interior se encuentran conexiones entre los osteocitos internos, las células de superficie y los osteoblastos superficiales (ver Fig. 16). (4, 16 y 20)

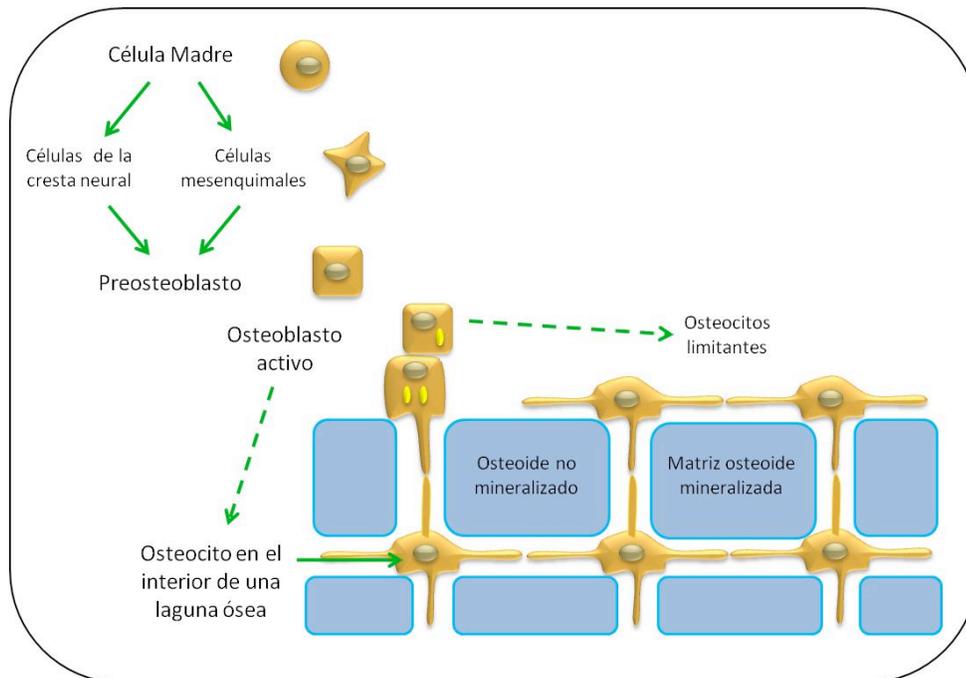


Fig. 16 Familia del osteocito. (16)

Esta disposición incrementa la superficie para la transferencia de calcio desde el interior hasta el exterior del

osteoma y al líquido extracelular; a esta transferencia se le conoce como osteólisis osteocítica. <sup>(4)</sup>

Los osteocitos tienen escasa actividad metabólica, pero su función parece ser necesaria para las propiedades mecánicas del hueso. La localización estratégica de los osteocitos hace de ellos excelentes candidatos para actuar como células mecanosensoriales, capaces de detectar el aumento o reducción de hueso durante la adaptación funcional del esqueleto, y la necesidad de reparar los microdaños. <sup>(4, 10, 16 y 20)</sup>

La función mecanosensorial de los osteocitos se lleva a cabo porque éstos perciben los cambios en el líquido intersticial a través de los canalículos, y detectan los cambios producidos por fuerzas mecánicas, en los niveles de glucocorticoides y estrógenos, que circulan en el mismo líquido. Por lo tanto el daño en la red de osteocitos incrementa la fragilidad ósea. <sup>(4 y 10)</sup>

#### **2.1.4.3 Osteoclastos**

Los osteoclastos son células grandes, de mayor tamaño que los osteoblastos, de 20-100 µm de diámetro, multinucleadas (más de 10 núcleos por célula), ricas en vacuolas y mitocondrias y,

como los osteoblastos, polarizadas (sus efectos se llevan a cabo en áreas determinadas de su superficie denominadas polo basal y polo apical) y cuya vida media es de 2 semanas. Al microscopio electrónico, una de sus superficies muestra un sinfín de entrantes y salientes, denominado borde de cepillo, lugar donde se desarrollará la resorción ósea (ver Fig. 17). (4, 6, 7, 10, 14, 15, 16 y 20)

En su citoplasma, en las proximidades del borde en cepillo, se encuentra un espacio sin organelas, denominada área clara, rica en proteínas y microfilamentos de F-actina del citoesqueleto, desde el que se proyectan integrinas que atraviesan el plasmalema y alcanzan el espacio extracelular. El área clara, junto con las glucoproteínas RGD (Arg-Gli-Asp), es responsable de la interacción célula-célula y provee un sellado al espacio extracelular, que se encuentra debajo de la célula, donde se extiende el borde en cepillo y donde ocurre la disolución de la matriz ósea; ese espacio extracelular es conocido como componente de resorción o laguna de resorción (Fig. 17). (4, 16 y 20)

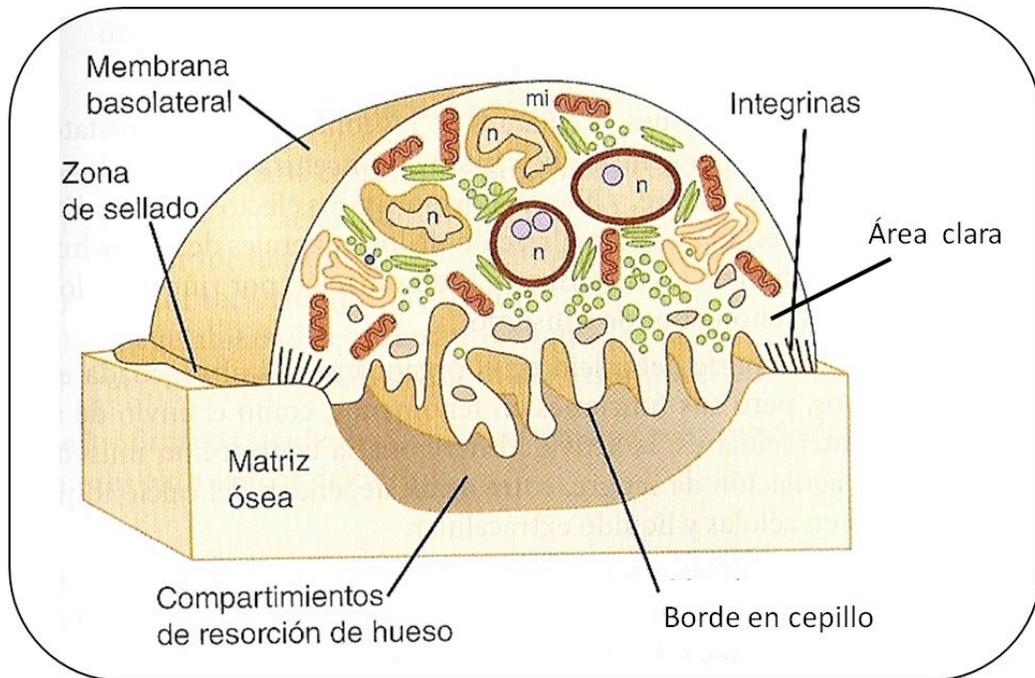


Fig. 17 Representación esquemática de un osteoclasto (n: núcleos y mi: mitocondria).<sup>(8)</sup>

Los osteoclastos derivan de células madres hematopoyéticas denominadas Unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos (CFU-GM del inglés colony-forming units). La maduración de la CFU-GM requiere la presencia de células del estroma de la médula ósea y de los preosteoblastos. Estas células expresan las dos moléculas que son esenciales para promover la osteoclastogénesis: el factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF), proveniente de la médula ósea, y el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa

(RANKL), proveniente de las células de la línea osteoblástica. <sup>(4,</sup>  
8 y 16)

La formación de osteoclastos está restringida a la superficie ósea, lo que sugiere que el hueso proporciona un ambiente favorable para la osteoclastogénesis. La IL-6, junto con el PGE<sub>2</sub>, constituye una de las vías por la que los osteoblastos y sus precursores activan la diferenciación de preosteoclastos. <sup>(4)</sup>

Los preosteoclastos son células dotadas de un solo núcleo que se adhieren a la superficie ósea y al fusionarse entre sí dan origen a los osteoclastos (el mecanismo involucrado en la fusión celular no ha sido clarificado, pero se postula un mecanismo similar al de la fusión viral); éste proceso ocurre en el hueso esponjoso donde hay médula ósea. Sin embargo, en el hueso cortical donde no hay médula ósea, es probable que los osteoclastos procedan de precursores circulantes que migran del interior de los capilares sanguíneos de los conductos de Havers. <sup>(4 y 16)</sup>

La diferenciación de los osteoclastos implica un proceso que a su vez tiene varios hechos característicos como: <sup>(4)</sup>

- La multinucleación inducida por la fusión de los osteoclastos mononucleares para cubrir un área más grande.
- La síntesis de la bomba de protones y ácido para disolver el mineral óseo.
- La formación del borde en cepillo para secretar protones y ácidos y la formación de una zona sellada para evitar la salida de los mismos.

Las células multinucleadas, resultantes del proceso descrito, son altamente polarizadas y bien organizadas para formar nuevas construcciones del citoesqueleto como el área clara y el borde en cepillo, los cuales se desarrollan en el lado basal, y los desechos óseos resorbidos del área basal son transferidos a través del citoplasma al lado apical. <sup>(4)</sup>

Es importante destacar que la PTH aumenta el número y la actividad reabsortiva de los osteoclastos tanto *in vivo* como *in vitro* pero éstos no responden a la misma de forma rápida, por lo que los osteoclastos no están involucrados en la regulación

rápida del metabolismo del calcio; incluso carecen de receptores para la PTH y la vitamina D activa, lo que indica que los efectos de éstas hormonas sobre la actividad osteoclástica son mediados por la interacción de los osteoclastos con los osteoblastos, a través de un elaborado sistema de regulación paracrina. (4, 6, 7, 10, 14, 15 y 16)

#### **2.1.4.3.1 Comunicación paracrina entre osteoblastos y osteoclastos: Sistema OPG /RANKL/ RANK**

El sistema OPG /RANKL/ RANK (Osteoprotegerina / Ligando del Receptor Activador del factor nuclear Kappa B / Receptor Activador del factor nuclear Kappa B) es el mediador final de la osteoclastogénesis. (4)

Algunos estudios demostraron la presencia de un factor en la membrana de las células osteoblásticas, miembro de la familia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral (FNT), llamado RANKL; existen dos formas de RANKL, una es una proteína transmembrana anclada a osteoblastos, preosteoblastos, condrocitos, linfocitos T y células del estroma (la producción de RANKL es máxima en las células del estroma indiferenciadas y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico) y la

otra forma, es una proteína soluble de 317 aminoácidos que es liberada al espacio extracelular. Este factor es esencial para la diferenciación, fusión en células multinucleadas, activación y supervivencia de las células osteoclasticas, es decir, el RANKL estimula la diferenciación de los osteoclastos, activa a los osteoclastos maduros e inhibe su apoptosis (muerte celular). (4, 10, 20 y 21)

La síntesis del RANKL por los osteoblastos, y su rol en la promoción de la diferenciación de los osteoclastos, apoyan la idea de que los osteoblastos controlan solamente la diferenciación y no la función de los osteoclastos (ver Fig. 18). (22)

En un estudio experimental se observó que la administración parenteral de RANKL en ratones vivos provoca osteoporosis severa asociado con aumento de la actividad osteoclastica, rápida pérdida ósea y severa hipercalcemia; mientras que la deficiencia de RANKL produjo alteraciones en la erupción dentaria y falta de osteoclastos maduros. (21)

El efecto del RANKL está mediado por la unión a un receptor transmembrana, presente en los osteoclastos y sus precursores, que se conoce como RANK (Receptor Activador del factor

nuclear Kappa B). Es una proteína de 616 aminoácidos, que aumenta su concentración por la acción del M-CSF sobre los preosteoclastos, y una vez que se une al RANKL, se induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que conducen a la diferenciación y activación de los osteoclastos (ver Fig. 18). (3, 4, 7, 8, 10, 20 y 21)

Las BMP (osteoproteínas morfogenéticas) sensibilizan a los osteoclastos al efecto del RANKL; pero también, estimulan en las células preosteoblásticas (con aumento de la producción en las células más diferenciadas), la transcripción del gen de la osteoprotegerina (OPG), una proteína de 380 aminoácidos que actúa como un receptor señuelo de RANKL y que es un antagonista competitivo del RANK. (3, 4, 7, 8, 20 y 21)

Tanto la OPG como el RANK pertenecen a la familia de los TNF, pero la OPG carece de dominios transmembrana y citoplasmáticos y es secretada como una proteína soluble. En condiciones fisiológicas la osteoclastogénesis depende del equilibrio entre la producción local de RANKL por los preosteoblastos y las células del estroma, y la presencia de OPG, ya que ésta pone un freno al sistema completo bloqueando los efectos del RANKL. La OPG puede ser liberada de su sitio de

almacenamiento durante el exceso de resorción o ser liberada directamente por los osteoblastos para atenuar la actividad osteoclástica. Los niveles séricos de la OPG aumentan en la mujer postmenopausica, lo que sugiere que la OPG puede ser regulada por factores relacionados con la edad como el sistema HC/IGF-1 (Hormona de Crecimiento / Factor de crecimiento semejante a la Insulina-1). El IGF-1 incrementa la expresión del RANKL y disminuye el de la OPG, favoreciendo la actividad osteoclástica (Fig.18). (2, 4, 7, 20 y 21)

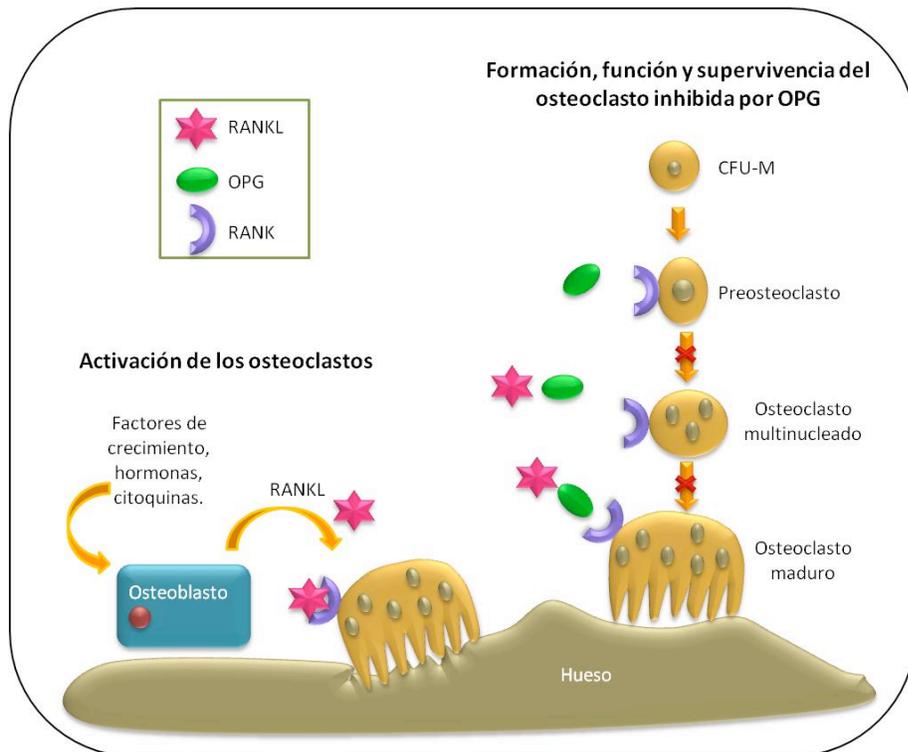


Fig. 18 Representación gráfica del Sistema RANK-RANKL-OPG. (3)

Diversas citoquinas, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , modulan el sistema OPG/RANKL/RANK estimulando primariamente la producción del M-CSF (aumentando en consecuencia las células preosteoblásticas) e incrementando directamente la expresión del RANKL. El TGF- $\beta$  puede estimular la expresión del RANK en los preosteoclastos y, por lo tanto, aumentar la sensibilidad al RANKL; mientras que los interferones  $\beta$  y  $\gamma$  suprimen la diferenciación de los osteoclastos. Por otra parte, la PTH y los glucocorticoides disminuyen la síntesis y liberación del OPG; mientras que el calcitriol aumenta la producción del RANKL y los estrógenos aumentan el OPG. (4, 10, 20 y 21)

## 2.2 Mecanismos de Osificación

La formación de hueso a partir de células mesenquimáticas puede ocurrir por dos rutas: (4, 15 y 16)

- **Osificación primaria u osificación intramembranosa:** es aquella donde las células mesenquimales se condensan y se diferencian directamente en osteoblastos. Por medio de este proceso, que no incluye ninguna base de cartílago, el tejido conectivo embrionario es transformado directamente en hueso por la acción de los osteoblastos, los cuales

depositan cristales de fosfato de calcio en la matriz para producir huesos como la mandíbula, maxilar, huesos de la cara, clavícula y huesos del cráneo.

- **Osificación secundaria u osificación endocondral:** durante el primer mes después de la concepción, empiezan a condensarse las células mesenquimales y se convierten en condrocitos, los cuales producen una base de cartílago, que es el primordio o molde a escala reducida del futuro hueso. Esta base de cartílago dirige la formación de osteoblastos, los cuales forman hueso maduro.

Este proceso se conoce como osificación endocondral, donde la formación del molde de cartílago comienza con la condensación mesenquimática, y aun cuando no se conoce bien el mecanismo molecular que regula este proceso a nivel transcripcional, se piensa que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) pueden ser cruciales en el mismo.

Después de la formación de las condensaciones mesenquimales, las células comienzan a proliferar

nuevamente, y se diferencian en condrocitos, proceso que se lleva a cabo por la acción de los factores de transcripción Sox, dentro de los cuales, el Sox 9 es requerido para la condensación mesenquimal, para la formación y proliferación de condrocitos y para la supresión de la conversión prematura de los condrocitos en condrocitos hipertróficos.

Hay tres eventos claves en la osificación endocondral: el primero, la hipertrofia de los condrocitos (aumento de tamaño), los cuales son rodeados por una matriz extracelular calcificada rica en colágeno, y a través de factores angiogénicos, como los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inducen al segundo evento clave de la osificación endocondral: la invasión vascular a partir del pericondrio o collar óseo. Esta invasión lleva consigo las células mesenquimales que se diferenciarán en osteoblastos secretores de una matriz extracelular rica en colágeno tipo I dando lugar así al tercer evento clave de la osificación endocondral.

La mayoría de los huesos, con excepción de los mencionados en la osificación intramembranosa, se originan a partir de una base cartilaginosa.

### **2.3 Mecanismos de la Calcificación Ósea**

La fase inicial de la calcificación del hueso, es la secreción de moléculas de colágeno (denominadas monómero de colágeno) y de sustancia fundamental (principalmente proteoglicanos) por parte de los osteoblastos. <sup>(6)</sup>

Los monómeros de colágeno se polimerizan rápidamente para formar fibras de colágeno; el tejido resultante se convierte en la matriz osteoide, un material parecido al cartílago pero que difiere de éste porque las sales de calcio precipitan en él fácilmente. A medida que se forma la matriz osteoide, algunos de los osteoblastos quedan atrapados en ella, pasan a una fase de reposo y entonces se denominan osteocitos. <sup>(4, 15 y 16)</sup>

Posteriormente se da la formación de microvesículas extracelulares, adyacentes a los osteoblastos en los frentes de mineralización, formadas a expensas del plasmalema de dichas células. La fina membrana de esas microvesículas contiene

fosfatasa alcalina, pirofosfatasa, ATPasa de calcio y fosfolípidos con afinidad por el calcio. Inmediatamente antes del inicio de la mineralización en el seno de esas vesículas, se produce la activación de la fosfatasa alcalina y la pirofosfatasa, lo que desencadena la cascada del proceso. Así esas enzimas al liberar ésteres fosfóricos, liberan grupos fosfato ( $\text{PO}_4$ ), necesarios para la formación del naciente mineral de fosfato cálcico ( $\text{CaPO}_4$ ). Los primeros cristales del mineral se forman de esa manera y, de ahí proliferan hasta perforar su membrana, salir al exterior, y ser depositados entre las fibrillas de colágeno de la matriz osteoide, formando diminutos nidos que rápidamente se multiplican y crecen durante días o semanas para formar el producto final, los cristales de hidroxiapatita. <sup>(6 y 16)</sup>

Las sales de calcio que se depositan primero no son los cristales de hidroxiapatita, sino compuestos amorfos (no cristalinos), compuestos por diversas sales. Después por un proceso de sustitución y adición de átomos, o resorción y nueva precipitación, estas sales se convierten en cristales de hidroxiapatita durante un período de semanas o meses. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede continuar permanentemente en forma amorfa, y esto es importante porque

ellas pueden resorberse rápidamente cuando existe una necesidad adicional de calcio en el líquido extracelular. <sup>(6)</sup>

## **2.4 Dinámica de hueso**

La dinámica del hueso comprende los fenómenos de crecimiento, modelamiento, remodelado y reparación que en él ocurren en vista de ser una estructura altamente especializada y metabólicamente muy dinámica. <sup>(4)</sup>

### **2.4.1 Crecimiento Óseo**

Es posible distinguir 2 tipos de crecimiento óseo: longitudinal y en espesor. El crecimiento longitudinal ocurre durante el desarrollo fetal y la niñez, continúa hasta la fusión de las epífisis (extremo de un hueso largo) y ocurre por osificación endocondral de la placa de crecimiento; por su parte el crecimiento en espesor se logra mediante una osificación intramembranosa, por aposición concéntrica subperióstica de tejido óseo. <sup>(4 y 8)</sup>

La placa de crecimiento epifisial presenta 2 regiones: una central y una periférica. La región central está formada por

cartílago hialino en el que se distinguen, de la epífisis a la diáfisis (parte media de los huesos largos), cuatro zonas: <sup>(4)</sup>

- **Germinal:** es la más cercana a la epífisis y presenta células madres y alta actividad de mitótica.
- **Proliferativa:** está constituida por células cartilaginosas, con alta actividad mitótica y de síntesis de matriz extracelular.
- **Cartílago hipertrófico:** está formada por los condrocitos maduros e hipertróficos.
- **Cartílago calcificado:** en ella la matriz cartilaginosa se transforma en matriz ósea. El núcleo de los condrocitos pierde cromatina, su citoplasma se vacuoliza y finalmente mueren.

La región periférica (o zona de Ranvier) de la placa de crecimiento epifisial, está constituida por células inmaduras con diferenciación hacia la línea condroblástica y osteoblástica. Las primeras contribuyen al crecimiento circunferencial de la placa

de crecimiento, y las segundas, contribuyen al crecimiento longitudinal de la cortical diafisaria. <sup>(4)</sup>

#### **2.4.2 Modelado Óseo**

La modelación ósea incluye el crecimiento longitudinal, que se detiene después de la pubertad, y las modificaciones del diámetro transversal, que son continuas y que se efectúan por aposición perióstica y resorción endostial. <sup>(4 y 7)</sup>

Durante el desarrollo y el crecimiento, los huesos del esqueleto se encargan de esculpir su forma y tamaño mediante la remoción de hueso de un lado y la aposición de éste del otro lado, este proceso se conoce como modelamiento óseo y constituye el mecanismo que permite la renovación constante del esqueleto antes de que cese el crecimiento. En la metáfisis (unión de la epífisis con la diáfisis), el crecimiento óseo se asocia con resorción de la superficie externa y formación ósea en la interna, mientras que en la diáfisis, ocurre lo contrario. <sup>(4)</sup>

#### **2.4.3 Remodelado Óseo**

Una vez que el esqueleto ha alcanzado la madurez, el remodelado óseo continúa en forma de un reemplazo periódico del hueso viejo por nuevo en el mismo sitio y es responsable de la regeneración completa del esqueleto adulto cada 10 años. <sup>(4)</sup>

El remodelado óseo ocurre en sitios espacial y temporalmente discretos y se da como un proceso coordinado que se lleva a cabo mediante la acción sucesiva de osteoclastos y osteoblastos, sobre una misma superficie ósea, lo cual establece un acoplamiento entre resorción y aposición ósea, que en un adulto, renuevan cada año alrededor de un 3% de su hueso cortical y un 25% del hueso trabecular. El remodelado óseo es continuo durante las 3 primeras décadas de vida, pero después de los 35- 40 años, la resorción ósea es mayor que la aposición, lo cual induce una pérdida de masa ósea que puede ser acelerada por enfermedades como la osteoporosis, factores nutricionales y hormonales. <sup>(4, 10 y 16)</sup>

#### **2.4.3.1 Resorción Ósea**

Es la remoción mineral y orgánica de componentes de la matriz extracelular del hueso por la acción de células

osteolíticas, entre las cuales las más importantes son los osteoclastos. <sup>(15)</sup>

La cascada del proceso de resorción ósea, envuelve una serie de acciones celulares ordenadas, que inician cuando las Unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos (CFU-GM), se agrupan en puntos determinados de la superficie cortical o trabecular, y se diferencian en osteoclastos. Después de la diferenciación de los osteoclastos, la capa osteoide no mineralizada de la superficie ósea, es removida por los osteoblastos superficiales. Estas células producen varias enzimas como las metaloproteínas de la matriz (MMPs), colagenasas y gelatinasas que ayudan a los osteoclastos a acceder a las capas más profundas de la matriz mineralizada. <sup>(6, 15, 16 y 20)</sup>

El siguiente paso es la polarización de los osteoclastos (donde se da la formación del borde en cepillo y del área clara), que se realiza por medio de la unión del osteoclasto con una proteína específica extracelular de la matriz ósea, como la osteopontina, vinculina, talina o  $\alpha$  actina, que ayudan al reconocimiento de la matriz ósea por los osteoclastos. Luego, el borde en cepillo del osteoclasto se enfrenta a la superficie del

hueso, y éste produce un ambiente ácido en el que el pH es de 3.5 a 4, mediante la acción coordinada de una ATPasa de  $H^+$ , un canal de cloro ( $Cl^-$ ), un intercambiador de  $Cl^-/HCO_3^-$  y la enzima anhidrasa carbónica que provienen de la misma célula. (4, 6, 15, 16 y 20)

El siguiente paso es la activación de los osteoclastos por factores locales y sistémicos, la producción de iones de hidrógeno para disolver el mineral y de enzimas proteolíticas, para degradar la matriz orgánica; la forma de eliminación de esos productos de la resorción es a través de su inclusión (por un proceso llamado endocitosis) en vacuolas llamadas fagosomas, que se encuentran debajo del borde en cepillo, con el posterior transporte de las mismas a lo largo del citoplasma del osteoclasto, para después ser vertidas a través de la membrana de su región apical (proceso denominado transcitosis) (Fig. 19). (6, 15, 16 y 20)

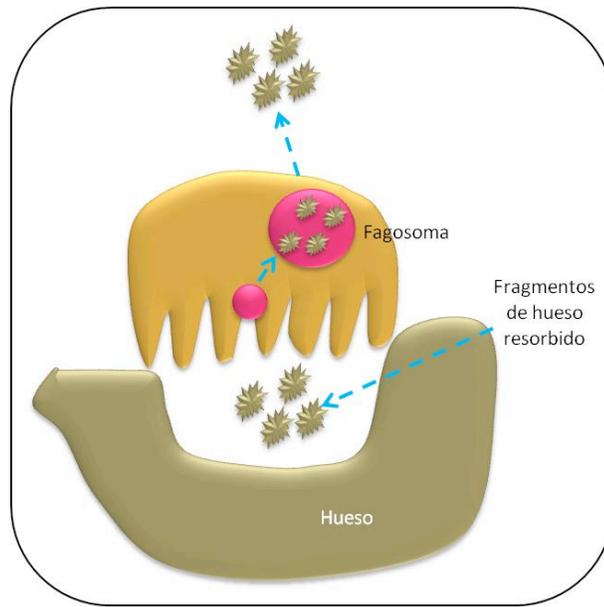


Fig. 19 Eliminación de los productos de resorción ósea por transcitosis. <sup>(16)</sup>

Una vez que se ha completado el proceso de resorción los osteoclastos mueren por apoptosis, la cual se caracteriza por una condensación citoplasmática y nuclear y la fragmentación del núcleo de ADN en unidades de tamaño nucleosomal. Roodman, en 1996, sugiere que el TGF  $\beta$  puede inducir la apoptosis de los osteoclastos una vez concluida la resorción ósea. <sup>(4, 20 y 23)</sup>

Desde el punto de vista morfológico, la resorción es distinta según ocurra en hueso cortical o trabecular. En el primero, los osteoclastos excavan unos túneles cilíndricos de 150  $\mu\text{m}$  de

diámetro y de hasta 2,5 mm de longitud, precedidos por el cono de resorción (Fig. 20).<sup>(16)</sup>

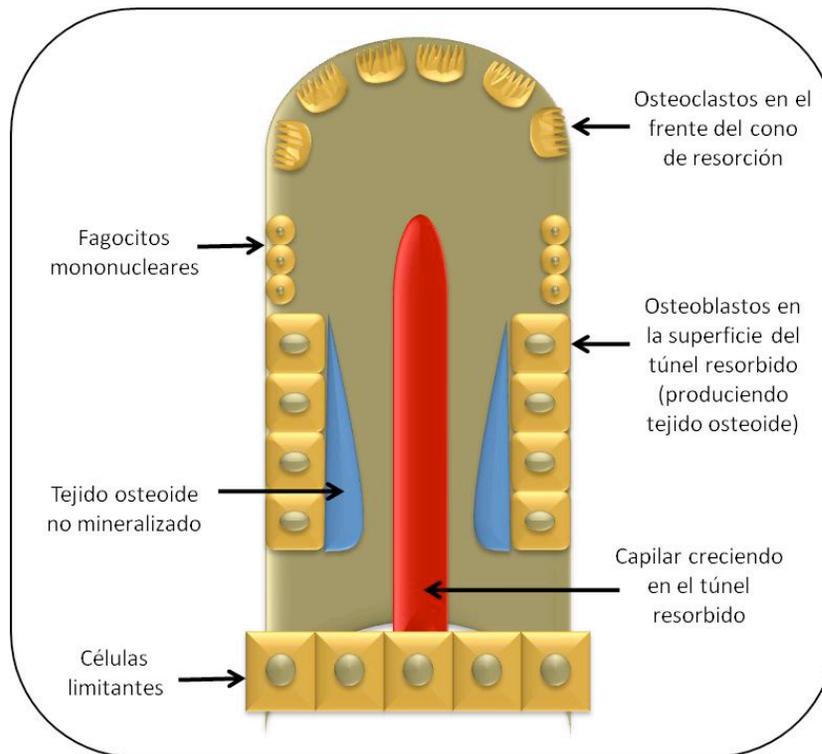


Fig. 20 Esquema del cono de resorción.<sup>(16)</sup>

En el hueso trabecular, los osteoclastos producen resorción en las áreas lacunares de base plana, conocidas como lagunas de Howship, que poseen una profundidad de 30-40  $\mu\text{m}$ .<sup>(16)</sup>

Una vez que los osteoclastos han terminado con su trabajo, se observa una fase de reversión, donde células mononucleares,

como la línea de macrófagos, se observan en la superficie ósea. Los eventos de esta fase no se conocen con claridad, pero pueden implicar: degradación de colágeno, aposición de una forma de proteoglucanos, llamada línea de cemento, y la liberación de factores de crecimiento para iniciar la fase de aposición dentro del proceso del remodelado óseo. <sup>(4 y 20)</sup>

Kurihara y Enlow, en 1980 por medio de estudios con microscopia electrónica y de luz, observaron que el primer paso en el inicio de la fase de reversión incluye la unión de la superficie ósea reabsortiva con el estroma colágeno de la membrana periodontal, a través de lo que ellos llamaron Uniones tipo III o Adhesivas. Esta interfase se incluye directamente en la formación de las Líneas de Reversión cuando ocurre la subsiguiente aposición ósea. Con el microscopio de luz, la línea de reversión parece una delgada banda extendida a lo largo del frente reabsortivo viejo y separando el hueso viejo del nuevo. <sup>(24)</sup>

A pesar de que los eventos iniciales de la resorción ósea son razonablemente conocidos, muy poco se sabe acerca de las señales que detienen el proceso. Al respecto se ha propuesto que la membrana del osteoclasto posee receptores sensibles a

los altos niveles de calcio en el espacio reabsortivo, los cuales indicarían el final de la resorción en ese sitio. <sup>(4)</sup>

#### **2.4.3.2 Aposición Ósea**

La culminación de la resorción y el inicio de la aposición ósea, ocurre gracias a un mecanismo de acoplamiento, que asegura que el equivalente de hueso perdido por la resorción sea repuesto. Todavía es controversial, si la activación de los osteoblastos se produce simultáneamente con el reclutamiento de los osteoclastos o en una fase tardía durante el desarrollo de las lagunas de Howship. <sup>(4 y 20)</sup>

Se ha propuesto que algunos factores de crecimiento, proteinasas (TGF  $\beta$  y IGF I y II) y activadores de plasminógeno, jueguen un papel importante en el mecanismo de acoplamiento. <sup>(20)</sup>

La aposición ósea resulta de una serie de eventos complejos que envuelve la diferenciación de las células precursoras de osteoblastos desde las células mesenquimales primitivas, maduración del osteoblastos, atracción quimiotáctica de los osteoblastos a los sitios de formación ósea, síntesis y secreción

por parte de los osteoblastos de los componentes de la matriz ósea (que rellenará los áreas excavadas), y por último mineralización de la matriz a razón de 1  $\mu\text{m}$  por día hasta que el defecto sea rellenado. En el fondo de la cavidad, los osteoclastos presentan núcleos altos y producen una delgada capa de matriz osteoide, pero gradualmente, en la medida que se acercan a la superficie se van adelgazando y se convierten en las células de superficie. Unos 30 días después de iniciado el depósito de la matriz ósea, se inicia su mineralización la cual presenta dos componentes, uno inicial rápido (6-12 horas) y uno secundario cuya duración puede ser de semanas; de forma que a los 130 días aproximadamente se ha completado la formación del hueso cortical y a los 90 días el del trabecular (Fig. 21). (4, 10, 15,

16 y 20)

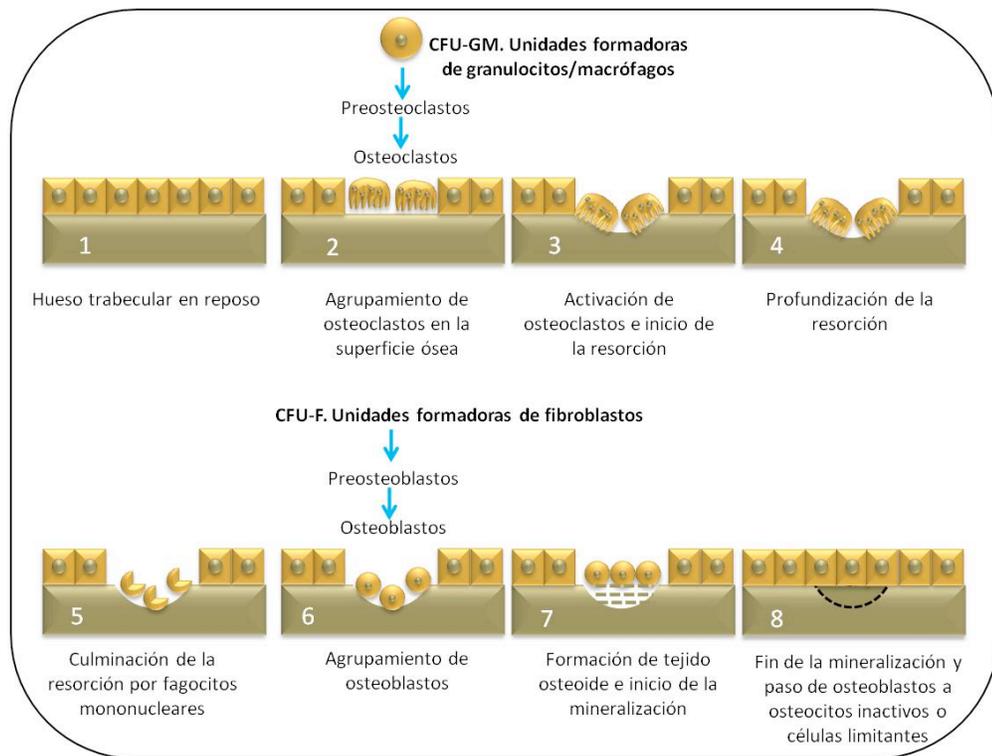


Fig. 21 Remodelado óseo. <sup>(16)</sup>

Si el reemplazo del hueso resorbido fuera igual a la cantidad que se eliminó, el remodelado no conduciría a un cambio neto de la masa ósea. Sin embargo, persisten pequeños déficit óseos cuando se completa cada ciclo, lo cual refleja una ineficacia de la dinámica de remodelamiento. En consecuencia, la acumulación de déficits durante toda la vida, fundamenta el fenómeno bien documentado de pérdida ósea vinculada con la edad, proceso que empieza poco después de finalizado el crecimiento. <sup>(7)</sup>

Las alteraciones de la actividad del remodelamiento constituyen la vía final por la cual diversos estímulos como insuficiencias en la dieta, hormonas y fármacos (como los Bifosfonatos) influyen en el equilibrio óseo. <sup>(7)</sup>

#### **2.4.3.3 Factores reguladores del Remodelado Óseo**

El remodelado óseo se produce a lo largo de toda la vida, y está influido por ciertos factores reguladores como:

- **Factores genéticos:** Los individuos de raza negra poseen ya desde la infancia una masa y densidad ósea superiores a los de la raza blanca, y las de ellos es mayor, por ejemplo, que la de los japoneses. Igualmente, la densidad ósea de las madres se correlaciona, significativamente, con la de sus hijas, y entre gemelos homocigotos tal densidad guarda mayor relación que entre dicigóticos. Sin embargo, no se ha demostrado todavía cual es la vía por la cual, el mensaje genético controla la masa y densidad ósea. Se han identificado 96 genes en la osteogénesis humana, los cuales producen varias enzimas entre las que se destacan las prostaglandinas sintetasas. Asimismo, Shakespeare y

cols. en el 2000, propusieron que por lo menos existen de 24 a 26 genes que están relacionados con el proceso de diferenciación y regulación de los osteoclastos, como el gen de la tirosina quinasa o el M – CSF. <sup>(16, 20, 22 y 25)</sup>

- **Factores alimenticios:** la cantidad y calidad de la alimentación en general, y en particular su contenido de calcio, son factores importantes para la adecuada formación de hueso. El calcio es un nutriente umbral, ya que por debajo de sus valores normales, se limita su depósito en el hueso y, por lo tanto, es preciso que el aporte alimenticio provea, como mínimo, la cantidad imprescindible de calcio. Hasta los 24 años de edad ese mínimo es de 1200 mg diarios, no inferior al gramo hasta los 45-50 años y, durante la lactancia, embarazo, menopausia y en la vejez es de 1500 mg al día. <sup>(6)</sup>
- **Factores mecánicos:** la actividad muscular y el movimiento, junto con las cargas de presión y torsión que generan, transmiten al hueso una tensión que produce mínimos cambios en su morfología. Estos cambios son detectados por las células de superficie y por la red de osteocitos incluidos en el seno de la matriz mineralizada,

de forma tal que, tanto su actividad como la de los osteoblastos se ven influenciadas o dirigidas hacia una mayor formación de hueso. Por el contrario, el reposo o inmovilidad prolongada, incrementa la resorción ósea y la pérdida de mineral, con la consiguiente disminución de su masa y densidad. (4, 15 y 16)

La traducción del estrés mecánico en señales bioquímicas puede ocurrir porque existe una comunicación célula-célula, por medio de la apertura y cierre de los canales iónicos en la membrana plasmática de los osteoblastos y activando receptores específicos de la superficie celular, que a su vez activan al nucleótido de la Guanina de la proteína G y produce segundos mensajeros como el diaciglicerol o DAG, el inositoltrifosfato o IP<sub>3</sub>, el AMPc y el GMPc; y una comunicación célula-matriz, ya que cada célula está unida a la matriz circundante por proteínas extracelulares llamadas integrinas, que proveen un vínculo directo entre la deformación de la matriz extracelular y la función celular. (4, 15 y 20)

- **Sistema de segundos mensajeros intracelulares:** el sistema de señales internas es aquel que transforma los

estímulos externos en señales internas o segundos mensajeros. Las enzimas fosfatidilinositol y la adenilato ciclasa y el receptor de proteína G juegan un papel clave en la amplificación intracelular de la señal extracelular. El AMPc (adenosin monofosfato cíclico o adenosina 3,5 monofosfato), que deriva del adenilato ciclasa, y el GMPc (guanosina monofosfato cíclica) son dos segundos mensajeros asociados con el remodelado óseo. Las células óseas, en respuesta a estímulos hormonales y mecánicos, producen AMPc *in vivo* e *in vitro* (por la conversión citoplasmática de ATP en AMPc). La acción del AMPc está mediada por la fosforilación de sustratos específicos de proteínas, que es dependiente de las proteínas quinasas. (15 y 20)

En contraste con este rol, el GMPc (que se origina de la conversión citoplasmática del GTP en GMPc), es considerado un regulador intracelular de los mecanismos endocrinos y no endocrinos. La acción del GMPc, al igual que la del AMPc, es mediada por sustratos específicos de proteínas, dependientes de las proteínas quinasas, y juega un papel importante en la síntesis de ácidos

nucleicos, proteínas y en la secreción de productos celulares. <sup>(20)</sup>

- **Hormonas:** dentro del sistema endocrino, destacan una serie de hormonas como la PTH, calcitonina, hormonas sexuales, insulina, hormonas de crecimiento, etc por su influencia en el remodelado óseo. Así tenemos que la PTH estimula el agrupamiento y actividad de los osteoclastos, favoreciendo la resorción. Además, tiene una acción estimuladora de la formación ósea, mediada por factores de crecimiento y receptores  $T_3$  en los osteoblastos, cuyo proceso todavía no es bien conocido. <sup>(15 y 16)</sup>

La calcitonina inhibe la proliferación de las células precursoras de osteoclastos, mediante receptores en ellos; inhibe la resorción ósea, aumenta la generación de AMPc y la contracción de la membrana celular osteoclástica. <sup>(4, 15 y 16)</sup>

El calcitriol es necesario para la mineralización normal de la matriz osteoide y para el desarrollo fisiológico del esqueleto y, simultáneamente posee un efecto estimulador de la resorción ósea por los osteoclastos. Su efecto puede

radicar en la diferenciación de células progenitoras en células maduras. <sup>(15 y 16)</sup>

Los estrógenos, andrógenos, progesterona y la insulina, aumentan la formación y desarrollo óseo, ya que estimulan la secreción de los componentes de la matriz ósea por parte de los osteoblastos y además porque tienen receptores en ellos. Así mismo, los estrógenos suprimen la resorción ósea por medio de la reducción del número de osteoclastos y por la estimulación del OPG. <sup>(3, 16 y 22)</sup>

Por último, la hormona de crecimiento (GH) estimula la producción de colágeno y proteínas no colágenas por parte de los osteoblastos y, además, al estimular la síntesis de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF), por parte del hígado y los osteoblastos, favorece la diferenciación de los preosteoblastos y la proliferación de osteoblastos. <sup>(16)</sup>

- **Factores de crecimiento (FC):** dentro de los FC deben ser destacados los IGF, los TGF- $\beta$  y los FGF (factores de crecimiento de los fibroblastos), los cuales actúan como

mensajeros locales, para la diferenciación y posterior acción de los osteoblastos, y además median la acción que las hormonas y los factores mecánicos poseen sobre el hueso. <sup>(15 y 16)</sup>

- **Citoquinas y Prostaglandinas:** en general favorecen la resorción ósea e inhiben la formación de hueso. Dentro de las citoquinas, destacan la interleuquina 1 (IL-1), quien estimula la acción de los osteoclastos, ya que posee receptores en ellos; y la IL-6 que facilita el agrupamiento y maduración de los precursores de los osteoclastos, entre otras. <sup>(15, 16 y 20)</sup>

En lo que respecta a las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub> y PGE<sub>1</sub>), se tiene referencia de que éstas estimulan la resorción ósea, ya que incrementan el número de osteoclastos y su capacidad para formar el borde en cepillo. Como otros agentes reabsortivos la PGE<sub>2</sub> también estimula la diferenciación de los osteoblastos y la formación de nuevo hueso. <sup>(15, 16 y 20)</sup>

Es importante destacar que el ciclo de remodelado óseo se completa en un lapso de 3 a 6 meses, donde predomina la fase de formación (meses) sobre la reabsortiva (días). La periodicidad

con que ocurren los acontecimientos de resorción y aposición representa la frecuencia de activación de los osteoclastos y osteoblastos y constituye el principal factor determinante del remodelado óseo total. <sup>(4)</sup>

El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que de manera coordinada actúan en una superficie ósea durante un ciclo de remodelado óseo, recibe el nombre de Unidad Multicelular Básica (UBM). Las UBM miden aproximadamente 1-2 mm de largo y 0,2-0,4 mm de ancho, y comprenden un grupo de osteoclastos en el frente, un grupo de osteoblastos atrás, un capilar central, un nervio y tejido conectivo. <sup>(4 y 10)</sup>

En adultos sanos, son formados cada año de 3 a 4 millones de UBM y aproximadamente 1 millón de ellas están operando simultáneamente en un momento dado. El tiempo de vida de una UBM es de 6 a 9 meses y, cada una de ellas, comienza en un lugar y tiempo determinado, y avanza hacia un blanco, es decir, hacia una región con necesidades de reemplazo a una distancia variable. <sup>(4)</sup>

Las UBM se activan de manera asincrónica, por lo que mientras unos ciclos de remodelado se encuentran en fase de

resorción, otros se encuentran en fase de aposición. El nuevo segmento de tejido óseo, que resulta de la acción de cada UBM, se denomina Unidad Estructural Ósea (BSU), y el límite entre el hueso preexistente y la nueva BSU es identificable morfológicamente como una línea ondulada que es la línea de cemento. <sup>(4)</sup>

Se denomina recambio óseo al volumen total de hueso que es renovado por unidad de tiempo mediante el remodelado, y es directamente proporcional al número de ciclos de remodelado en curso, es decir, al número de UBM activas. Una tasa alta de recambio óseo, como la observada en la menopausia, inmovilizaciones o en ciertas situaciones clínicas, incrementa el número de cavidades de resorción. Estas cavidades actúan como estresores mecánicos que reducen la fuerza del hueso, por lo tanto, el excesivo recambio óseo, contribuye a la debilidad y destrucción del trabeculado óseo, y al aumento de micro y macrofracturas. <sup>(4)</sup>

### **3. Fisiología del Movimiento Dentario Ortodóncico**

El movimiento dentario ortodóncico (MDO), está caracterizado por cambios, por remodelad en los tejidos dentarios y de soporte, que incluyen al ligamento periodontal (LPD), hueso alveolar y encía. Estos tejidos cuando son expuestos a cargas mecánicas, de grados variables de duración, frecuencia y magnitud, expresan grandes cambios, tanto a nivel micro como macroscópicos. La respuesta biomecánica adaptativa, que se genera al aplicar fuerzas ortodóncicas, es un proceso de alta sofisticación, que incluye una serie de reacciones, en el LPD y células del hueso alveolar, las cuales transforman las cargas mecánicas en eventos moleculares (transducción de señales) para producir finalmente un MDO. <sup>(20 y 22)</sup>

El MDO, se diferencia marcadamente, del movimiento dentario fisiológico o erupción dentaria, ya que este último se caracteriza por una creación de regiones de tensión y compresión en el LPD; además es un proceso lento que cursa fundamentalmente, con una resorción ósea de la pared alveolar con dirección hacia el hueso trabecular o, a causa del crecimiento, hacia el hueso cortical. En contraste, el MDO puede ocurrir rápida o lentamente, dependiendo de las características

físicas de la fuerza aplicada, y de la magnitud de la respuesta biológica del LPD. Las fuerzas ortodóncicas, alteran la vascularidad y el flujo sanguíneo, resultando en una síntesis y liberación local de varias moléculas, neurotransmisores, citoquinas, factores de crecimiento, factores estimuladores de colonias y metabolitos del ácido araquidónico; es decir, moléculas que alteran la homeostasis del espacio del LPD. Esta abrupta alteración inicia una serie de eventos bioquímicos y celulares que modifican la forma del contorno óseo alveolar y que conllevan al movimiento dentario ortodóncico. <sup>(20, 26, 27 y 28)</sup>

### **3.1 Teorías del mecanismo del movimiento dentario ortodóncico**

El MDO, ha sido definido como el resultado de la respuesta biológica a interferencias en el equilibrio fisiológico del complejo dentofacial, por la aplicación de una fuerza externa. Desde el siglo XIX, se ha investigado sobre los fundamentos biológicos del MDO, y han surgido varias teorías que buscan explicarlo, como son la teoría de la Presión-Tensión, la teoría de la Flexión Ósea, la teoría de las Señales Bioeléctricas y la teoría del Fluido Dinámico. <sup>(29)</sup>

### 3.1.1 Teoría de la Presión – Tensión

Las investigaciones clásicas sobre el movimiento dentario realizadas por Sandstedt en 1904, Oppenheim en 1911 y Schwarz en 1932, proporcionaron las bases de la hipótesis de que el movimiento dentario a través del LPD se producía por la generación de un lado de presión y otro de tensión. La teoría explica que, en el lado de presión, el LPD muestra una disminución y desorganización de sus fibras, junto con una disminución de la replicación celular debido a una constricción vascular; mientras que, en el lado de tensión, el estiramiento de las fibras del LPD induce una estimulación e incremento de la replicación celular y de la producción de fibras (Fig. 22) <sup>(20, 30, 31, 32 y 33)</sup>

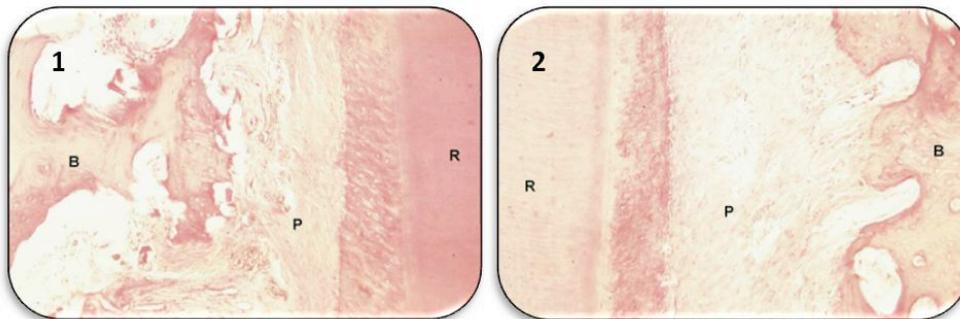


Fig. 22 Cortes histológicos de un canino maxilar de gato después de 14 días bajo la acción de una fuerza de inclinación distal de 80g. B: hueso alveolar; P: LPD y R: raíz del canino. <sup>(20)</sup>

- 1: lado distal del canino donde el LPD está comprimido y presenta áreas de hialinización.
- 2: lado mesial del canino donde el LPD se muestra estirado y donde se observa hueso trabecular nuevo que se extiende hacia el LPD.

Schwarz en 1932, detalló la correlación que existía entre la respuesta de los tejidos a una fuerza aplicada y la presión de los capilares sanguíneos. El concluyó que las fuerzas resultantes, como parte del tratamiento ortodóncico, no debían de exceder la presión de los capilares sanguíneos (20-25 g/cm<sup>2</sup> de superficie radicular), ya que de suceder esto, se podría producir contacto físico entre el diente y el hueso, además de necrosis aséptica de los tejidos y espacios medulares adyacentes, fenómeno que se conoce como Hialinización. La hialinización, es denominada de esa manera por su aspecto histológico, en donde desaparece la organización fibrilar y cesa toda actividad celular; éste proceso no tiene nada que ver con la formación de tejido hialino, sino que representa la pérdida de todas las células al interrumpirse totalmente el aporte sanguíneo. (20, 32 y 34)

El concepto de presión – tensión en el MDO, fue evaluado por estudios histológicos en el periodonto. Se postuló que los cambios en el ancho del LPD, podían causar cambios en la población celular, incrementos de la actividad de las mismas,

disrupción de las fibras colágenas del LPD e incluso daño celular y tisular. El primer signo de hialinización, es la aparición de núcleos picnóticos en las células, seguidos de áreas acelulares. La solución de este problema se inicia cuando los macrófagos, células gigantes y osteoclastos, provenientes de áreas no dañadas adyacentes, invaden los tejidos hialinizados o necróticos, dando inicio a un proceso de resorción, que se conoce como resorción minante. <sup>(20 y 34)</sup>

Mostafa y cols., en 1983, sugirieron que el proceso inflamatorio debía ser en parte el responsable del reclutamiento celular y el remodelado óseo que se observa en las áreas donde se ha aplicado una fuerza; entonces, este proceso debía ser el que permitiera la producción de resorciones frontales o directas (donde existen osteoclastos en el margen del hueso alveolar adyacente al área del LPD comprimido) y resorciones minantes. Esta sucesión de eventos forma el eje central de la teoría de la presión – tensión. <sup>(20 y 35)</sup>

Baumrind en 1969, señala que existe una falla conceptual en la teoría de la presión – tensión. El considera al LPD como un sistema hidrostático continuo, donde cualquier fuerza que actúe sobre él sería transmitida, de forma equitativa, a todas las partes

del mismo. Este autor encontró soporte para este concepto en la ley de Pascal, una de las leyes básicas en física que dice que: “cualquier fuerza aplicada en un sistema fluido se transmitirá igualmente a cada punto del sistema”. El estableció que la presencia de las fibras en el LPD no modificaba la aplicabilidad de la ley de Pascal, gracias a la existencia de una sustancia viscosa continua, y que las únicas partes del periodonto donde se podían crear presiones diferenciales, como lo menciona la teoría de presión – tensión, es en el hueso, dientes y discretas partes sólidas del LPD. En consecuencia, Baumrind propuso una teoría alternativa en 1969, conocida como Teoría de Flexión Ósea, la cual se basa en que las fuerzas ortodóncicas producen una flexión en el hueso alveolar y ésta a su vez, produce cambios en el LPD. <sup>(33)</sup>

### **3.1.2 Teoría de la Flexión Ósea**

Según esta teoría (propuesta por Baumrind en 1969), cuando la aparatología ortodóncica es activada, la fuerza liberada sobre los dientes es transmitida a todos los tejidos cercanos a la aplicación de la misma. Esta fuerza produce una flexión en el hueso, dientes y estructuras sólidas del LPD (se ha encontrado que el hueso es mucho más elástico que las otras estructuras

antes mencionadas, y que tiene la capacidad de flexionarse más fácilmente) <sup>(20 y 33)</sup>

El proceso biológico activo que sigue a la flexión ósea, involucra al remodelado óseo; este proceso es acelerado mientras el hueso se mantiene flexionado y tiende a involucrar a la lámina dura del hueso alveolar y al hueso trabecular. <sup>(33)</sup>

La fuerza dirigida al diente se disipa a través del hueso por el desarrollo de líneas de estrés. Esta fuerza es el estímulo para alterar la respuesta biológica de las células que son perpendiculares a las líneas de estrés, alterando de esta manera, la forma y organización interna del hueso, como medio de adaptación a la acción de las fuerzas exógenas que actúan sobre él, durante los tratamientos ortodóncicos. <sup>(33)</sup>

La teoría de la Flexión Ósea tiene su basamento teórico en la Ley de Wolf, la cual enuncia que: “la forma y estructura de los huesos en crecimiento dependen del estrés y tensión a la que son sometidos. Alterando las líneas de estrés, se puede cambiar la forma del hueso”. Con la ayuda de la teoría de la Flexión Ósea, y el soporte de la ley de Wolf, Baumrind pudo explicar los siguientes hechos: <sup>(33 y 36)</sup>

- La relativa lentitud que muestran los movimientos dentarios en masa (donde la flexión ósea es mínima) y la relativa rapidez del alineamiento de apiñamientos de dientes anteriores, donde la delgadez del hueso alveolar hace más fácil la flexión del mismo.
- La rapidez con la cual los dientes pueden ser movidos a través de un espacio de extracción, ya que es difícil explicar la traslación de un diente 3-4 mm en 3 meses por cambios que sólo ocurran en el LPD.
- La relativa rapidez del movimiento dentario en niños, en donde el hueso es menos calcificado y más flexible que en los adultos.

Epker y Frost en 1965, determinaron que los cambios que se producen en la forma de la circunferencia del hueso alveolar, son el resultado del estiramiento de las fibras del LPD. Este estiramiento produce una disminución del radio de la pared ósea, la cual se observa junto con la flexión del hueso en el lado de tensión (lugar donde se produce la aposición ósea).<sup>(37)</sup>

Los estudios de Epker y Frost, junto con los de Bassett y Becker (1964), Zengo y cols. (1974) y Pollack y cols. (1984), demostraron que la inclinación ortodóncica de caninos de perros producía una flexión del hueso alveolar, la cual creaba superficies cóncavas y convexas iguales a las observadas en la flexión de los huesos largos. En las áreas de tensión del LPD la superficie ósea adopta una forma cóncava, mientras que en las zonas de presión el hueso adopta una forma convexa. Esto los llevó a concluir que a mayor concavidad de la superficie del hueso alveolar, mayor era la formación ósea, y a mayor convexidad, mayor sería la resorción del mismo (ver Fig. 23). (37, 38, 39 y 40)

La aposición y resorción de hueso en respuesta a la flexión producida por las fuerzas ortodóncicas son evidentemente una teoría atractiva, pero parece tener una contradicción con el dogma ortopédico que establece que “cualquier compresión mecánica estimula la formación ósea y la tensión estimula a la resorción” (41)

### **3.1.3 Teoría de las señales bioeléctricas**

En 1964, Bassett y Becker, propusieron que, en respuesta a la aplicación de fuerzas mecánicas, se generaban potenciales eléctricos en los tejidos cargados. Estos potenciales podían cargar a macromoléculas que interactuaban en sitios específicos de las membranas celulares o movilizaban iones a través de las mismas. <sup>(38)</sup>

Gillooly y cols. en 1968 y Zengo y cols., en 1974, midieron el potencial eléctrico que se formaba en los huesos alveolares de perros, una vez que éstos eran sometidos a cargas mecánicas. Ellos demostraron que en las zonas cóncavas de los huesos tratados ortodómicamente, se observaba una electronegatividad que favorecía la actividad osteoblástica; mientras que en las áreas convexas, se evidenció una electropositividad o electroneutralidad que favorecía la actividad osteoclástica (Fig. 23). <sup>(39 y 42)</sup>

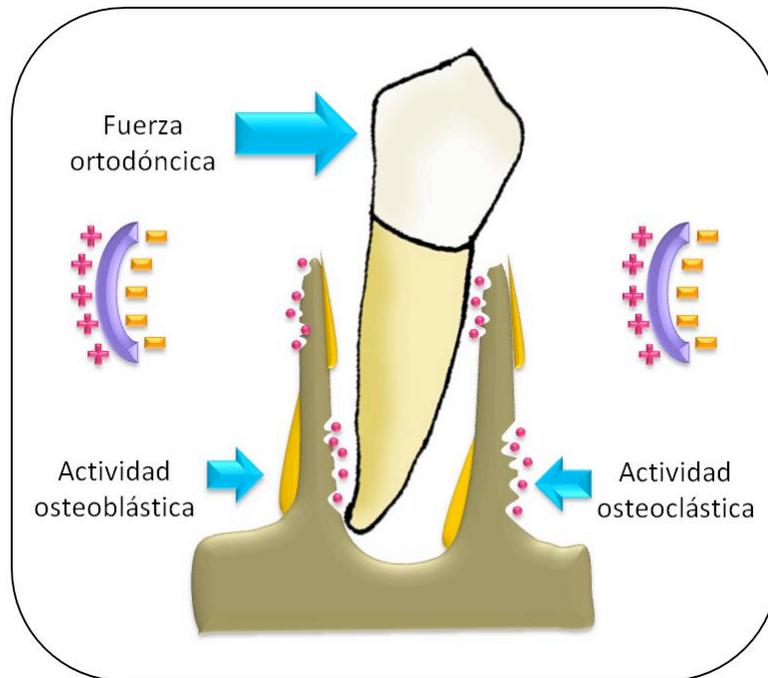


Fig. 23 Comportamiento de la flexión ósea y generación de potenciales eléctricos durante el movimiento dentario ortodónico. <sup>(35)</sup>

Davidovitch y cols., en 1980, propusieron la existencia de una relación física entre las alteraciones óseas, mecánicas y eléctricas. Sus experimentos demostraron que las corrientes eléctricas exógenas, en conjunto con fuerzas ortodónicas, aumentaron la actividad celular en el LPD y hueso alveolar, así como también incrementaron el movimiento dentario. Estos resultados sugieren que las respuestas bioeléctricas (piezoelectricidad y potenciales de corriente) que son propagadas, desde el sitio de la flexión ósea hasta el punto de

aplicación de la fuerza ortodóncica, pueden funcionar como primeros mensajeros celulares. (20, 43 y 45)

La piezoelectricidad es un fenómeno que se observa en muchos materiales cristalinos, en donde la deformación de una de las estructuras cristalinas produce el flujo de una corriente eléctrica, desde una parte del entramado hasta la otra. Además de los cristales inorgánicos, los cristales orgánicos también han exhibido piezoelectricidad, la cual presenta dos propiedades inusuales que parecen no estar bien correlacionadas con el MDO: (29)

- Rápida disminución de la carga, donde la transferencia de un electrón de un lugar al otro, se revierte cuando la fuerza ortodóncica es removida. Esto no sucede, o no debería de suceder, una vez que el tratamiento ortodóncico ha terminado.
- Producción de una señal equivalente en la dirección opuesta una vez que la fuerza ha sido removida.

Borgens en 1984, investigó este fenómeno en huesos fracturados, al introducir corrientes eléctricas con propósitos de curación. El no encontró correlación con lo que se había propuesto para el efecto piezoeléctrico, y mostró que la dispersión de la corriente era impredecible; estos hallazgos fueron atribuidos a la complejidad de la distribución de la matriz mineralizada y la no mineralizada. <sup>(20)</sup>

Sin embargo, Borgens observó la generación de corrientes iónicas endógenas, tanto en hueso intacto como dañado, que clasificó como potenciales generados por estrés o potenciales de corriente. En contraste con los picos de la piezoelectricidad, los potenciales de corriente presentan largos períodos de disminución, lo cual le permitió a Borgens plantear la hipótesis de que son las células óseas cargadas, y no la matriz, la fuente de las corrientes eléctricas. <sup>(20)</sup>

Davidovitch y cols. en 1980 sugirieron que los potenciales piezoeléctricos resultan de la distorsión de las estructuras rígidas del LPD (colágeno, hidroxiapatita o la superficie de las células óseas); mientras que en los tejidos hidratados, predominan los potenciales de corriente, como en el movimiento del líquido intersticial. Por último, también reportaron que apenas

la acción de 1 minuto por día de una carga mecánica, es aparentemente suficiente para causar una respuesta osteogénica, tal vez debido a que la matriz de proteoglicanos tiene memoria para los cambios de presión y tensión. <sup>(43 y 44)</sup>

#### **3.1.4 Teoría del Fluido Dinámico**

Bien en 1966, explicó que la membrana periodontal está constituida por cuatro componentes morfológicos: células, vasos sanguíneos, fibras y fluido intersticial. Cada uno de esos componentes forma parte activa en la transmisión fluida de las fuerzas. <sup>(45)</sup>

El fluido intersticial o sustancia fundamental es un gel protoplasmático de viscosidad variable, la cual se modifica con la presión. Los geles son tixotrópicos, es decir que tienen capacidad de estar en forma de gel cuando no está en movimiento y de fluir fácilmente bajo presión, y viscoelásticos ya que tienen la capacidad de fluir ante una fuerza constante y de rebotar cuando una carga es aplicada y luego removida; éstas características del fluido intersticial son las que permiten que el periodonto tenga una función amortiguadora de las fuerzas y

reductora de las oscilaciones que se ejercen sobre los dientes en el alvéolo. <sup>(45)</sup>

Bajo fuerzas ortodóncicas, el remodelado del hueso alveolar es el producto de la transmisión de las fuerzas por el fluido intersticial, desde el LPD hasta el hueso, de tal manera de que se active la cascada de procesos celulares influenciados por las cargas mecánicas. <sup>(45)</sup>

Es evidente que ninguna de las teorías provee evidencia conclusiva sobre la naturaleza del mecanismo biológico del movimiento dentario. Estudios histológicos, histoquímicos e inmunohistoquímicos, en el siglo XX y principios del XXI, han demostrado que varios fenómenos, tanto físicos como biológicos, se encuentran envueltos en el movimiento dentario. Durante las primeras fases del movimiento dentario, los fluidos del LPD se mueven, produciendo una distorsión e interacción celular y de la matriz ósea. En respuesta a éste fenómeno físico – químico, las citoquinas, factores de crecimiento, factores estimuladores de colonias y neurotransmisores vasoactivos son liberados, iniciando el remodelado óseo que posibilita el movimiento dentario. <sup>(20)</sup>

### 3.2 Modelos de rutas biológicas del movimiento dentario ortodóncico

Mostafa y cols., en 1984, en base a investigaciones biológicas y clínicas propusieron un modelo hipotético para el MDO, que denominaron Modelo de rutas biológicas del movimiento dentario ortodóncico, que se basaba en 2 rutas, las cuales se detallan en la fig. 24: <sup>(35)</sup>

- **Ruta I:** las fuerzas ortodóncicas crean vectores de presión y tensión, las cuales producen una flexión ósea (IA en la Fig. 24). Esta flexión induce una respuesta piezoeléctrica de las fibras colágenas (IB en la Fig. 24) y una producción de prostaglandinas por parte de las células óseas (IC en la Fig. 24), la cual también es estimulada por el potencial eléctrico (IE en la Fig. 24). El potencial eléctrico, genera una polarización de cargas en la matriz ósea (ID en la Fig. 24), que produce un reclutamiento de osteoclastos en el polo positivo (área convexa) y de los osteoblastos en el negativo (área cóncava) (IH en la Fig. 24).

Por su parte, tanto la síntesis de proteínas como la polarización actúan sobre la ruta nucleótida cíclica de la

membrana celular, produciendo cambios en el AMPc (IF en la Fig. 24). De esta manera se da la diferenciación y activación de los osteoblastos y osteoclastos (IG-I en la Fig. 24), los cuales sincronizan la aposición y resorción ósea gracias a un producto secretado por los osteoblastos llamado Factor de acoplamiento, para que finalmente se de el remodelado óseo (IK en la Fig. 24).

- **Ruta II:** la fuerza ortodóncica puede generar daños en los tejidos (IIA en la Fig. 24) y por consiguiente una respuesta inflamatoria (IIC en la Fig. 24), que se caracteriza por la infiltración vascular y celular (IIE en la Fig. 24). Los linfocitos, monocitos y macrófagos, invaden el tejido inflamatorio y ayudan a liberar prostaglandinas (IID en la Fig. 24) y a secretar enzimas hidrolíticas como las colagenasas, que incrementan el remodelado óseo (IIH-I en la Fig. 24). Por último las respuestas locales inflamatorias estimulan la actividad osteoclástica, la cual es generada por la elevación local de prostaglandinas y el subsecuente incremento del AMPc celular.

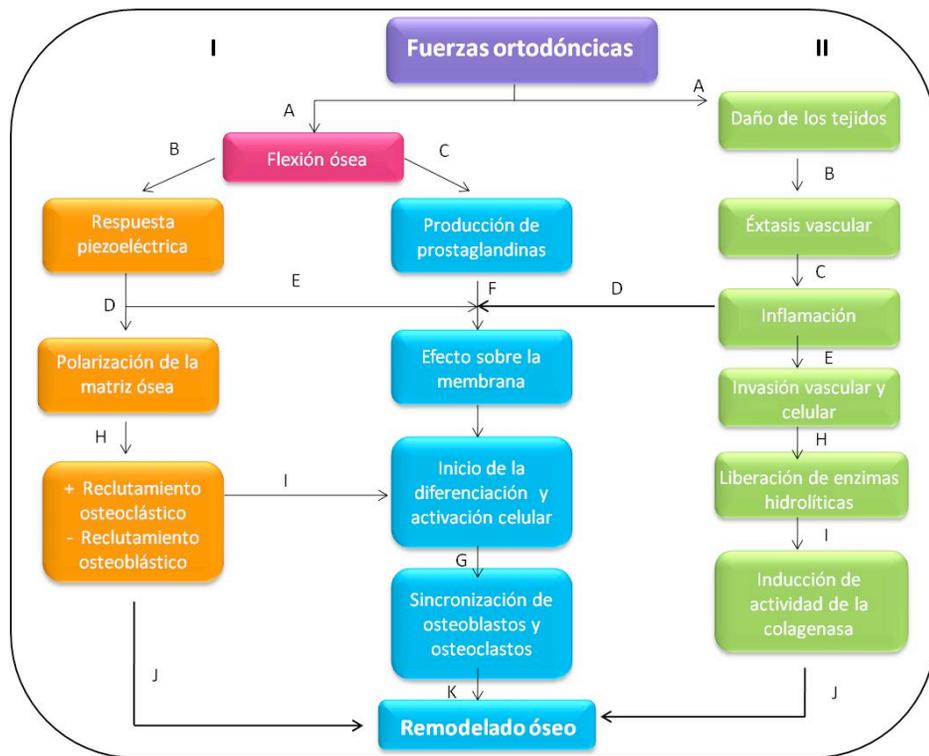


Fig. 24 Modelo de rutas biológicas del MDO propuesto por Mostafa. <sup>(24)</sup>

En la actualidad se maneja un modelo de movimiento dentario ortodóncico donde la inflamación de los tejidos paradentales ocurre siempre que están expuestos a una fuerza ortodóncica, sin importar que la magnitud sea ligera o pesada. Por lo tanto se puede describir la secuencia de eventos que ocurren después de la aplicación de una fuerza ortodóncica, de la siguiente manera:

(20)

- Movimiento de los fluidos del LPD desde las áreas de compresión hasta las de tensión.
- Desarrollo gradual de tensión en las células y matriz extracelular de los tejidos parodontales.
- Transducción directa de las fuerzas mecánicas a los núcleos de las células, a través del citoesqueleto, lo que induce la activación de genes específicos.
- Liberación de neuropéptidos (nociceptivos y vasoactivos) desde las terminaciones nerviosas aferentes de los tejidos parodontales.
- Interacción de los neuropéptidos vasoactivos con las células endoteliales.
- Adhesión de los leucocitos circulantes para activar a las células endoteliales.
- Extravasación plasmática desde los vasos sanguíneos dilatados.

- Migración por diapédesis de los leucocitos al espacio intravascular.
- Síntesis y liberación de las moléculas de señalización como: citoquinas, factores de crecimiento y CSF por los leucocitos que han migrado a los tejidos paradentales sometidos a la fuerza ortodóncica.
- Interacción de diferentes tipos de células de los tejidos paradentales con las moléculas de señalización liberadas.
- Activación de las células que participan en el modelado y remodelado óseo.

### **3.3 Fases del Movimiento Dentario Ortodóncico**

En 1962, Burstone sugirió que existían 3 fases en el MDO: fase inicial, fase de retardo y fase post retardo. <sup>(20)</sup>

La fase inicial está caracterizada por un movimiento rápido inmediatamente después de aplicada la fuerza sobre el diente;

está fase puede ser atribuida en gran parte al desplazamiento del diente a través del espacio del LPD. <sup>(20)</sup>

Después de la fase inicial hay una segunda fase o periodo de retardo, la cual presenta un relativo desplazamiento lento del diente o la ausencia del mismo. Se ha sugerido que el retardo es producido por la hialinización del LPD en las áreas de compresión, ya que se da lugar a una demora en el estímulo para la diferenciación de células en los espacios medulares, y por lo tanto no se produce movimiento dentario hasta que las células completan la remoción de todo el tejido necrótico. <sup>(20 y 34)</sup>

La tercera fase o fase post retardo es aquella durante la cual el MDO aumenta gradual o bruscamente. <sup>(20)</sup>

Por su parte, Von Bölt y cols. en el 2004, realizaron un estudio en beagles y dividieron la curva del movimiento dentario en 4 fases. La primera fase duró de 24 horas a 2 días, y representa el movimiento inicial del diente dentro del alvéolo. Posteriormente, continua la segunda fase, donde el MDO se detiene de 20 a 30 días, y luego de la remoción del tejido necrótico (formado en ésta segunda fase), el movimiento dentario se acelera en la tercera fase y continua así hasta la cuarta fase.

La tercera (fase de aceleración) y cuarta fase (fase lineal) agrupan la mayoría del total del MDO; este patrón se ha observado que tiene concordancia con el descrito en los humanos por Burstone. <sup>(20 y 46)</sup>

Las reacciones celulares y de los tejidos comienzan en la fase inicial, inmediatamente después de la aplicación de la fuerza. Gracias a la compresión y estiramientos de las fibras del LPD (que representan a los lados de presión y tensión respectivamente), comienza el proceso de reclutamiento de células progenitoras de osteoblastos y osteoclastos, así como también la extravasación y quimio-atracción de las células inflamatorias. <sup>(46 y 47)</sup>

En la primera fase se observan áreas de hialinización en el lado de presión, así como también la presencia de actividad osteoclástica y osteoblástica, las cuales se han demostrado en los cortes histológicos, cuando los osteoclastos se tiñen positivamente con el TRAP (tartarate resistant acid phosphatase) y los osteoblastos con la fosfatasa alcalina. (Figs. 25 y 26) <sup>(47)</sup>

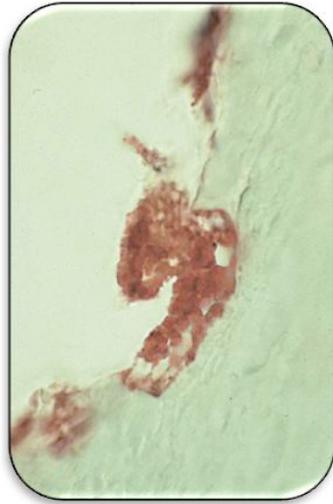


Fig. 25 Osteoclastos teñidos positivamente con TRAP (rojo). <sup>(20)</sup>

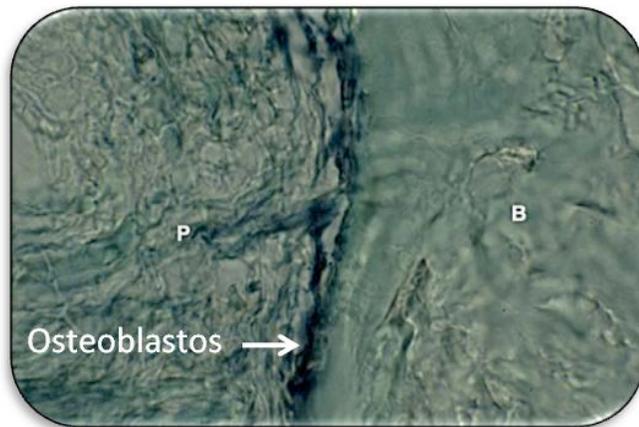


Fig. 26 Osteoblastos teñidos positivamente con fosfatasa alcalina (azul). P: LPD y B: Hueso alveolar. <sup>(20)</sup>

En la segunda fase, las áreas de compresión son fácilmente reconocidas por la distorsión de la disposición normal de las

fibras del LPD. La interrupción del flujo sanguíneo, que es producto de las cargas de distorsión, produce el desarrollo de áreas de hialinización y el retraso del MDO. Solo la remoción del tejido necrótico y la resorción ósea, desde los espacios medulares (resorción indirecta) o desde el LPD (resorción minante), serán las que permitan la reanudación del MDO. Este proceso requiere del reclutamiento de células fagocíticas, como macrófagos, células gigantes y osteoclastos, que provienen de las áreas del LPD sanas y de los espacios medulares del hueso alveolar. <sup>(47)</sup>

En las áreas de tensión, los osteoblastos que se encuentran en la superficie ósea comienzan a producir una nueva matriz osteoide. Los progenitores de los osteoblastos son reclutados desde la población de la unidad formadora de fibroblastos (CFU-F) alrededor de los capilares del LPD, para que los preosteoblastos proliferen y migren hacia la superficie del hueso alveolar. Simultáneamente, las fibras de las zonas en tensión se multiplican y remodelan su matriz circundante. <sup>(47)</sup>

La tercera y cuarta fase comienzan a los 40 días aproximadamente de haberse iniciado la aplicación de la fuerza ortodóncica. El lado de presión presenta fibras sin una apropiada

orientación, el hueso muestra una superficie irregular (lo que indica que existe una resorción frontal o directa) y también se ha observado la presencia de zonas de hialinización, en las zonas de presión (sobre todo si se emplean fuerzas ortodóncicas excesivas). Este último hecho, sugiere que el desarrollo y remoción de tejido necrótico es un proceso continuo durante el desplazamiento dentario. <sup>(47)</sup>

Esta conclusión, es respaldada por la hipótesis de Melsen realizada en 1999, que expone que “la resorción ósea indirecta, en el lado de presión, no es una reacción a la fuerza sino que busca remover capas de hueso isquémico adyacentes a los tejidos hialinizados. La subsecuente resorción ósea directa puede ser considerada como parte del remodelado óseo”. Por último el lado de tensión, en la tercera y cuarta fase, muestra una aposición ósea. <sup>(41 y 47)</sup>

Von Böhl y cols. en el 2004, demostraron que los dientes sometidos a fuerzas pesadas mostraban hialinización más frecuentemente que los sometidos a fuerzas livianas. A pesar de la reconocida relación de la hialinización con la magnitud de la fuerza, se ha encontrado que no tiene relación con el rango de movimiento dentario. Estos investigadores concluyeron que una

vez que el MDO ha comenzado, después de la segunda fase, el remodelado óseo se hace presente sin importar la magnitud de la fuerza ortodóncica. <sup>(46 y 47)</sup>

### **3.4 Proceso Inflamatorio en el Movimiento Dentario Ortodóncico**

La fase temprana del MDO, que inicia con la activación de la aparatología ortodóncica, involucra una respuesta inflamatoria aguda, que se caracteriza por presentar una vasodilatación periodontal y migración de los leucocitos fuera de los capilares. Estas células migratorias producen varias citoquinas y prostaglandinas (mediadores de la inflamación), que interactúan, directa o indirectamente, con toda la población de células paradentales. <sup>(20)</sup>

Las citoquinas tienen la capacidad de actuar como células paracrinas (células que secretan ligandos que actúan a distancias cortas y no entran al torrente sanguíneo) y autocrinas (células que tienen la capacidad simultánea de ser receptores y señalizadores, es decir producen ligandos y presentan receptores para estimularse). Por esta razón pueden realizar la síntesis y secreción de numerosas sustancias que son dirigidas a

células receptoras específicas; éstas sustancias pueden ser prostaglandinas, factores de crecimiento, etc. En última instancia, las citoquinas forman parte de la unidad funcional que remodela los tejidos parodontales y facilita el MDO. <sup>(20 y 48)</sup>

El proceso inflamatorio agudo, de la fase temprana, se caracteriza por ser de tipo exudativo, dado que tanto el plasma como los leucocitos salen de los capilares sanguíneos para trasladarse a las áreas parodontales. Después de 1 ó 2 días la fase aguda de la inflamación es reemplazada por un proceso crónico que es principalmente de tipo proliferativo y que involucra a fibroblastos, células endoteliales, osteoblastos y células medulares del hueso alveolar. Durante este período los leucocitos continúan con su migración hacia los tejidos parodontales y modulan el proceso de remodelamiento. <sup>(20)</sup>

La inflamación crónica prevalece hasta la próxima cita ortodóncica, donde una vez que el ortodoncista active la aparatología comenzará otra vez el proceso inflamatorio agudo, superponiéndose a la persistente inflamación crónica. Para el paciente, el período de inflamación aguda está asociado con una sensación dolorosa y disminución de la función (masticación); y un reflejo de este fenómeno se puede encontrar en el fluido

crevicular de los dientes en movimiento, donde se observa un aumento significativo de las concentraciones de los mediadores de la inflamación. <sup>(20)</sup>

### **3.5 Relación del Remodelado Óseo y el movimiento dentario ortodóncico**

La resorción ósea es crucial en el movimiento ortodóncico, ya que remueve tejido óseo alveolar de la ruta del movimiento dentario radicular. En ese proceso mediado por células, la aparición de los osteoclastos es el primer requisito, sin embargo, no está muy claro cómo estas células llegan a los sitios de resorción, es decir, si lo hacen como osteoclastos ya maduros en el LPD o como la proliferación de células madres de los tejidos hematopoyéticos locales o distantes. <sup>(20)</sup>

Las investigaciones en el LPD de ratas han mostrado que, en condiciones fisiológicas, éste carece de osteoclastos maduros. Sin embargo, cuando las fuerzas ortodóncicas son aplicadas, los osteoclastos aparecen a los pocos días. <sup>(20)</sup>

Roberts y Ferguson en 1995 y Krishnan y Davidovitch en el 2006 reportaron que existen diversas investigaciones que indican

que los precursores de los osteoclastos están presentes en el LPD, desde donde son activados o transformados en osteoclastos maduros después de la mecanoterapia ortodóncica. Roberts y Ferguson en 1995, encontraron que el número de osteoclastos por unidad de superficie ósea alcanzaba su pico aproximadamente a las 50 horas después de aplicada la fuerza ortodóncica. Adicionalmente nuevos osteoclastos llegaban al LPD desde los órganos hematopoyéticos (a través del torrente sanguíneo) y de los espacios medulares durante el tratamiento ortodóncico. <sup>(20 y 49)</sup>

Por otro lado, tomando en cuenta la fase de formación ósea dentro del remodelado óseo, Bonzal y cols. en el 2001, evaluaron la respuesta de los osteocitos cuando eran objeto de estímulos mecánicos e inflamatorios, y observaron un alargamiento de las lagunas osteocíticas sin cambios en el volumen celular. <sup>(50)</sup>

Gluhak-Heinrich y cols., en el 2003, reportaron un incremento significativo en la inmunoreactividad de la proteína 1 de la matriz dentinaria (lo cual es principalmente observado en los osteoblastos y osteocitos), después de 7 días de aplicación de cargas mecánicas en el hueso alveolar de ratones. Esto indica

que esta proteína está envuelta en la respuesta de los osteoblastos y osteocitos a las cargas mecánicas. <sup>(51)</sup>

Las reacciones tisulares al MDO ocurren tanto a través del hueso como en el mismo. Las resorciones minantes e indirectas son las que caracterizan al movimiento dentario a través del hueso, y durante ellas, pequeñas zonas de aposición toman lugar en las áreas de tensión del LPD, porque inicialmente sólo ocurre un pequeño desplazamiento del diente. <sup>(20 y 41)</sup>

Simultáneamente, ocurre necrosis en las áreas de compresión del LPD, lo cual desencadena las resorciones minantes e indirectas. Cuando éstas resorciones alcanzan al LPD, y remueven los tejidos hialinizados, los dientes comienzan a moverse gracias al ensanchamiento del LPD. En esta etapa, la tasa de aposición ósea en el lado de tensión, aumenta significativamente y es seguida por una renovada hialinización o continuación del movimiento dentario hacia las zonas de resorción ósea directa; en este punto la actividad osteoclástica y osteoblástica están sincronizadas. <sup>(20)</sup>

El ancho del LPD y sus inserciones, se mantienen a lo largo de las diferentes etapas del MDO (donde los dientes se mueven

con su alveolo) gracias a un proceso de reconexión y remodelado extenso en la misma forma que lo hace el hueso alveolar. <sup>(20 y 52)</sup>

Verna y cols., en el 2004, sugirieron que adicionalmente a las actividades mediadas por las células que afectaban al hueso alveolar, bajo estrés mecánico, se producían microgrietas en el mencionado hueso. Estas microgrietas se encontraban en la dirección en la que se habían movido los dientes, y representan el primer daño que la fuerza ortodóncica produce en el hueso que debe ser remodelado. <sup>(53)</sup>

### **3.6 Relación de los factores reguladores del Remodelado Óseo y el movimiento dentario ortodóncico**

Desde el punto de vista ortodóncico, el remodelado óseo es un proceso fundamental para que se produzca el movimiento dentario, por lo tanto, los factores que regulan al remodelado óseo también tendrán una influencia directa en el movimiento dentario ortodóncico.

- **Factores genéticos:** el primer paso para la comprensión del MDO, es a través del ácido ribonucleico mensajero (**ARNm**), el cual transcribe la información necesaria para la

diferenciación y activación de osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, fibroblastos, células mesenquimáticas, cementoblastos, cementoclastos y macrófagos. <sup>(22)</sup>

Las células progenitoras de los osteoblastos y osteoclastos presentan señales positivas para la osteocalcina y osteopontina. En respuesta a las fuerzas ortodóncicas, Roberts y cols. en el 2004, reportaron una elevación del ARNm para la osteopontina en los tejidos, por 12 y 48 horas, lo que sugiere que las fuerzas ortodóncicas estimulan la formación de osteoblastos y osteoclastos en los tejidos sometidos a dichas fuerzas. <sup>(54)</sup>

Pavlin y col, con un modelo en ratones en el 2001, reportaron que la respuesta genética diferencial a las cargas mecánicas (fuerzas ortodóncicas), suministraba unas señales funcionales para la distinción entre los fenotipos de osteoblastos y cementoblastos. <sup>(55)</sup>

- **Factores mecánicos:** el mecanismo por medio del cual se dan las reacciones celulares a las fuerzas mecánicas son de profundo interés en el área de la ortodoncia, por eso son muchos los estudios histoquímicos e

inmunohistoquímicos que han demostrado que, en las primeras fases del MDO, la fuerza ortodóncica activa diversos receptores celulares que permiten la liberación de neurotransmisores y mediadores de la inflamación, los cuales inducen un proceso de remodelado óseo que facilita el movimiento dentario hacia aquellas áreas en donde el hueso ha sido resorbido. <sup>(20)</sup>

- **Sistema de segundos mensajeros:** la hipótesis de los segundos mensajeros postula que las células diana responden a estímulos externos, químicos o físicos. Es por esta razón que se ha observado un incremento temporal de las concentraciones celulares o tisulares de los segundos mensajeros (AMPc y GMPc) cuando se aplican primeros mensajeros extracelulares, como lo son las fuerzas ortodóncicas. <sup>(20)</sup>
- **Hormona Paratiroidea:** Guercio en el 2000 reporta que estudios experimentales en animales demostraron que los grupos a los que se les inyectó una pequeña dosis de PTH, presentó un MDO mayor que los grupos control. La PTH actúa como un estímulo metabólico reconocido para el reclutamiento de preosteoclastos desde la corriente

sanguínea, incrementando el número de osteoclastos presentes en el LPD. La estimulación metabólica de la resorción osteoclástica puede dar como resultado movilidad dentaria o elevada renovación del hueso alveolar. Se ha demostrado que animales con una baja dieta en contenido de calcio presentan un elevado nivel endógeno de PTH; la osteopenia de alta renovación resultante contribuye a aumentar el MDO, ya que hay una menor densidad ósea y una alta tasa de renovación. <sup>(56)</sup>

- **Estrógenos:** se ha observado que los pacientes que toman estrógenos como parte del tratamiento de la osteoporosis, también presentan una disminución del MDO. Los estrógenos son inhibidores de la remodelación ósea y promueven la síntesis de colágeno por parte de los osteoblastos. Tal vez por esto se disminuye la tasa de MDO. <sup>(56)</sup>

Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y progesterona pueden inhibir el movimiento dentario, por lo que las mujeres que toman anticonceptivos pueden mostrar una reducción del MDO. <sup>(56)</sup>

- **Calcitriol y Prostaglandinas:** Kale y cols., en el 2004, compararon los efectos de la administración local de calcitriol y PGE<sub>2</sub> durante el movimiento ortodóncico en ratas, y reportaron que ambas moléculas (pero más efectivamente el calcitriol) mejoraban significativamente el MDO. <sup>(57)</sup>

Gurton y cols., en el 2004, evaluaron los efectos de las prostaciclina (derivado de la PGE<sub>2</sub>) y el tromboxano A<sub>2</sub> (derivado del ácido araquidónico junto con las prostaglandinas) en el MDO y la actividad osteoclástica en ratas y encontraron que estas sustancias aumentaban el número de osteoclastos multinucleados, la resorción osteoclástica y la tasa del MDO. <sup>(58)</sup>

- **Citoquinas:** al parecer las citoquinas constituyen los mediadores celulares responsables de la respuesta ósea ante la aplicación de estímulos mecánicos. Dentro de las citoquinas que se han encontrado que afectan el metabolismo óseo, y con él al MDO, están: IL1, IL2, IL3, IL8, TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) y el factor de diferenciación de osteoclastos. <sup>(20, 34 y 59)</sup>

Davidovitch y cols., en 1988, demostraron que durante el MDO en ratas, se observaba un marcado aumento del IL1 y el TNF $\alpha$  en las células de LPD y del hueso alveolar. <sup>(26)</sup>

El rol que las citoquinas del sistema RANK-RANKL-OPG tienen en el remodelado óseo ha sido estudiado recientemente. El remodelado óseo está controlado por el balance RANK-RANKL y la producción de OPG. Se ha sugerido que la existencia de OPG está regulada por la estimulación del CD40, que es un receptor celular de superficie que pertenece a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). Alhashimi y cols., en el 2004, encontraron que aparentemente, la interacción del CD40 con su ligando CD40L es un proceso activo durante el MDO. <sup>(20 y 60)</sup>

Por su parte, Kanzai y cols., en el 2004, observaron que el gen de la OPG es transferido al tejido periodontal inhibiendo al RANKL, con lo cual inhibe a la osteoclastogénesis, y al MDO en ratas. Como conclusión los autores establecen que el remodelado óseo, y particularmente la resorción ósea, están regulados por la

liberación de citoquinas en respuesta a las fuerzas ortodóncicas. <sup>(20 y 61)</sup>

- **Factores de crecimiento:** estos factores están envueltos en muchas actividades biológicas como: crecimiento celular, diferenciación, apoptosis, así como también en el desarrollo del remodelado óseo. <sup>(20)</sup>

Yamashiro y cols., en el 2001, observaron que el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) en el hueso alveolar, se localiza en los osteoblastos y osteocitos cerca del LPD. Después de 12 horas de MDO experimental, el CTGF se expresaba en los osteoblastos y se extendía hasta los osteocitos que se encontraban en las zonas profundas del hueso, en ambos lados de la raíz en movimiento. <sup>(63)</sup>

Por su parte, Safadi y cols., en el 2003, determinaron que el CTGF era otra proteína asociada con la matriz extracelular, durante el MDO. Esta molécula señal, mejora la invasión vascular, estimula la proliferación de precursores de los osteoblastos y promueve la mineralización de hueso nuevo por los osteoblastos. <sup>(62)</sup>

#### 4. Bifosfonatos y su relación con la Ortodoncia

El uso de los Bifosfonatos (antes conocidos como difosfonatos), y sus análogos de pirofosfato, se remonta a mediados del siglo XIX, cuando se inició su síntesis en 1865 en Alemania por Nenschutkin. Las primeras utilidades de los bifosfonatos fueron dentro de la industria química, como agentes anticorrosivos, emolientes y quelantes debido a su habilidad para inhibir la formación de carbonato cálcico en diferentes superficies. (3, 64, 65, 66, 67 y 68)

Sin embargo, es en 1969 cuando fueron descritas por Fleisch y cols. y Francis y cols., por primera vez sus características biológicas y farmacodinámicas. Se observó, de forma totalmente casual, que la presencia de éstos compuestos en el plasma y/u orina inhibía la disolución de la hidroxiapatita y que parte de esa actividad se debía a la molécula de pirofosfato inorgánica que formaba parte de su estructura, por lo que se dedujo que esta sustancia podía actuar *in vivo* como regulador de la calcificación fisiológica y como inhibidor de las calcificaciones patológicas. No obstante, estos compuestos tenían el grave inconveniente de hidrolizarse muy rápidamente, por lo que se buscaron nuevos

fármacos que conservaran estas propiedades farmacológicas y que a la vez fueran resistentes a la hidrólisis enzimática, desarrollándose así los bifosfonatos con aplicación clínica, para el tratamiento de los desórdenes en el remodelado óseo y la actividad osteoclástica, como la enfermedad de Paget, osteoporosis, hipercalcemias tumorales y metástasis óseas entre otras. (3, 65, 67 y 68)

#### **4.1 Estructura química de los bifosfonatos**

Los Pirofosfatos, cuya estructura química es P-O-P (fósforo-oxígeno-fósforo), son inhibidores circulantes de la mineralización ósea. Su estructura tridimensional les ofrece una alta afinidad por los iones de calcio en el hueso, pero los enlaces P-O-P son fácilmente degradados por las fosfatasas alcalinas de los osteoclastos; sin embargo, cuando existen defectos genéticos en la mencionada enzima se produce osteomalacia (reblandecimiento de los huesos por carencia de una cantidad apropiada de calcio con tendencia a presentar fracturas) porque el pirofosfato se une al hueso y previene su calcificación (Fig. 27). (66, 69 y 70)

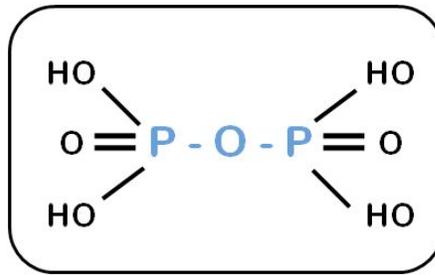


Fig. 27 Esquema de la composición química del Pirofosfato. <sup>(71)</sup>

Los bifosfonatos son compuestos análogos de la molécula del pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por P-C-P (fósforo-carbono-fósforo), el cual es considerado como el sitio de unión de los bifosfonatos al mineral óseo. Esta variación química permite obtener una estructura tridimensional parecida al pirofosfato, en donde, se mantienen la alta afinidad al hueso y se obtiene una larga disponibilidad metabólica porque no se conoce ninguna enzima que sea capaz de romper el enlace P-C-P, lo cual hace a los bifosfonatos resistentes a la hidrólisis, ya sea por condiciones ácidas o por la acción de las pirofosfatasas. A nivel del átomo de carbón central o geminal se presentan 2 enlaces covalentes, los cuales forman unas cadenas laterales denominadas R1 y R2, las cuales le confieren a los bifosfonatos el aumento de la afinidad ósea y la potencia de la acción antirresortiva y celular, respectivamente, mejoran el perfil

terapéutico (selectividad o toxicidad de los bifosfonatos) y definen la biodisponibilidad de los mismos (Fig. 28). (2, 3, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73 y 74)

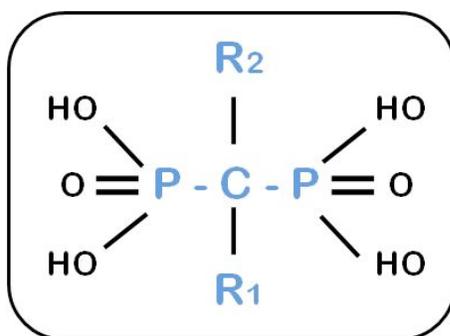


Fig. 28 Esquema de la composición química de los Bifosfonatos. (71)

La unión de los bifosfonatos a los cristales de hidroxiapatita, puede realizarse de dos formas: bidentada, donde un átomo de oxígeno de cada grupo fosfato se une al calcio de la hidroxiapatita, y tridentada, donde además de las 2 uniones anteriores se unen por un grupo hidroxilo (OH) que se encuentra en la cadena R1. Este último tipo de unión es mucho más fuerte, lo que podría explicar las diferencias en la afinidad ósea entre los diferentes tipos de los bifosfonatos, donde los que presenten un grupo OH en su cadena R1 presentarán una mayor afinidad, y los que presenten, por ejemplo Cloro (Cl) tendrán menor afinidad. (2, 66, 67, 72 y 75)

Por su parte, cuando en la cadena R2 se presenta un nitrógeno cíclico o una amina primaria (NH), se incrementa la potencia antirresortiva de los bifosfonatos (esta potencia también crece con la longitud de la cadena hidrocarbonada hasta un máximo de 3 a 4 carbonos), y esto ha dado origen a la clasificación de los bifosfonatos en nitrogenados y no nitrogenados, agrupados a su vez en bifosfonatos de primera, segunda y tercera generación. <sup>(2, 3, 7, 66, 67, 68, 72, 75, 77 y 78)</sup>

## **4.2 Clasificación y posología de los bifosfonatos**

### **4.2.1 Bifosfonatos de 1<sup>ra</sup> generación**

La 1<sup>ra</sup> generación de los bifosfonatos fueron agentes no nitrogenados, aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration) para el tratamiento de la osteoporosis. Dentro de los bifosfonatos de 1<sup>ra</sup> generación encontramos: <sup>(65)</sup>

- **Etidronato:** fue el primer bifosfonato que se creó con aplicación clínica y representa el inhibidor más potente de la mineralización ósea de este grupo. La experiencia clínica subsecuente ha mostrado que el bloqueo de la mineralización que provoca, es en realidad una desventaja,

que conduce con el tiempo al desarrollo de la osteomalacia, aunque su administración intermitente puede evitar en parte este problema. (7, 64, 70 y 75)

Presenta un grupo OH en su cadena R1 y un Metil (CH<sub>3</sub>) en su cadena R2 (ver Fig. 29). Dentro de los productos comerciales del Etidronato encontramos: Dridonel<sup>®</sup> (Laboratorio Procter & Gamble), Difosfen<sup>®</sup> (Laboratorio Rubio) y Osteum<sup>®</sup> (Laboratorio Viñas). Su potencia antirresortiva y afinidad ósea es de 1 (es importante destacar que estos valores del Etidronato sirven de base para la determinación por comparación tanto de las afinidades óseas como de las potencias antirresortivas de los otros bifosfonatos), su ruta de administración es oral e intravenosa y su posología es diaria, cada 3 ó 6 meses, por períodos de tiempo según la patología por la que fue indicado. (3, 7, 66, 67, 68, 69, 70, 74 y 75)

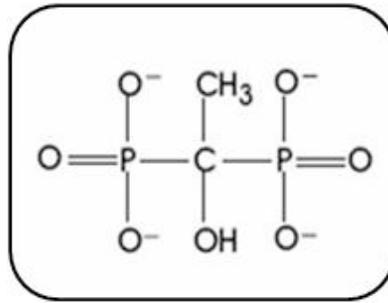


Fig. 29 Estructura química del Etidronato. <sup>(71)</sup>

- **Clodronato:** presenta cloro (Cl) en su cadena R1 y R2, por lo que su afinidad ósea es bastante baja y se registra en 0,1, mientras que su potencia antirresortiva es de 10 (Fig. 30). <sup>(23, 66, 67 y 68)</sup>

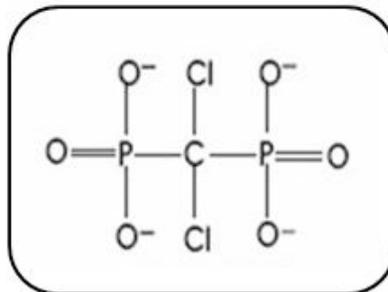


Fig. 30 Estructura química del Clodronato. <sup>(71)</sup>

Dentro de los productos comerciales del Clodronato encontramos: Bonefos<sup>®</sup> (Laboratorios Berlex Inc y

Schering), Mebonat<sup>®</sup> (Laboratorio Boehringer Mannheim) y Hemocalcin<sup>®</sup> (Laboratorio Viñas). Su ruta de administración es oral e intravenosa y su posología es diaria por 6 a 12 meses. (3, 66, 67 y 68)

#### 4.2.2 Bifosfonatos de 2<sup>da</sup> generación

Los bifosfonatos de 2<sup>da</sup> generación son agentes nitrogenados, con excepción del Tiludronato, que presentan diferentes mecanismos de acción con respecto a los de 1<sup>ra</sup> generación y que se caracterizan generalmente por presentar una mayor afinidad ósea y una incrementada potencia antirresortiva. Los bifosfonatos de 2<sup>da</sup> generación son: (65)

- **Tiludronato:** es un bifosfonato no nitrogenado, que presenta una molécula de Hidrógeno (H) en su cadena R1 y un Cloro cíclico en su cadena R2 (Fig. 31), su afinidad ósea es de 0,5 y su potencia antirresortiva es de 10. Dentro de los productos comerciales encontramos al Skelid<sup>®</sup> (Laboratorio Sanofi-Aventis), su ruta de administración es oral y su posología es diaria por 3 meses. (2, 7, 66, 67, 69, 74 y 77)

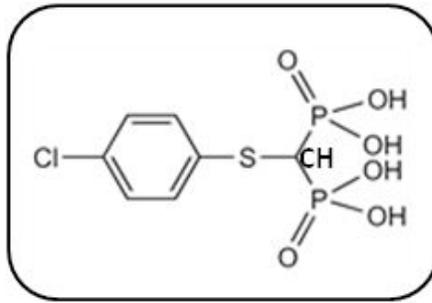


Fig. 31 Estructura química del Tiludronato. (72)

- **Pamidronato:** en 1991 el Pamidronato se convirtió en el primer bifosfonato intravenoso aprobado por la FDA para el tratamiento de metástasis osteolíticas, enfermedad de Paget e hipercalcemias malignas. (65 y 79)

Presenta un grupo OH en su cadena R1 y un grupo amino terminal en la cadena R2 (por lo que es un bifosfonato nitrogenado) (Fig. 32). Su afinidad ósea es de 1.1 y su potencial antirreabsortivo es de 100. Dentro de sus productos comerciales se encuentra el Aredia® (Laboratorio Novartis), su ruta de administración es intravenoso y su posología es administración lenta por 3 horas cada 3 meses. (3, 7, 66, 67, 69 y 77)

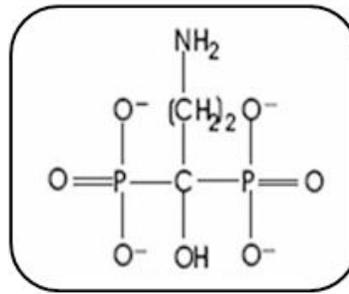


Fig. 32 Estructura química del Pamidronato. <sup>(71)</sup>

- **Alendronato:** en 1995 el Alendronato fue aprobado por la FDA para el tratamiento de osteoporosis en mujeres y hombres, debido a la significativa reducción del riesgo de fracturas. Sobre este punto, Reid en el 2006 y Zahrowski en el 2007, reportaron que el Alendronato disminuía aproximadamente en un 50% las fracturas vertebrales, torácicas, pélvicas y de caderas; por su parte, Lozano en el 2009 expone que la reducción de fracturas vertebrales es del 41 al 90%. <sup>(3, 65, 78, 79 y 80)</sup>

Zahrowski en el 2007 y Karras y cols. en el 2009 reportaron que el Alendronato, en el 2005, representó 18 millones de las prescripciones médicas realizadas, lo que la hizo el 15<sup>to</sup> fármaco con mayores prescripciones en Estados Unidos, siendo entonces uno de los bifosfonatos más utilizado. Por

su parte Albornoz realizó un estudio en el 2010 donde de los 22 pacientes venezolanos estudiados, 15 (68%) tomaban Alendronato. <sup>(80, 81 y 82)</sup>

El Alendronato presenta un grupo OH en su cadena R1 y un grupo amino terminal en la cadena R2 (Fig. 33), la cual por ser más larga que la del Pamidronato le otorga al Alendronato una potencia antirresortiva de 1000, mientras que su afinidad ósea es de 1,5. Dentro de sus productos comerciales se encuentra el Fosamax<sup>®</sup> (Laboratorio Merck), su ruta de administración es oral y su posología es diaria o semanal cada 3 ó 6 meses, recomendándose la prolongación del tratamiento hasta por 10 años. <sup>(3, 7, 66, 67, 70, 74 y 77)</sup>

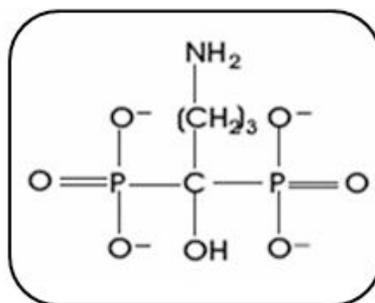


Fig. 33 Estructura química del Alendronato. <sup>(71)</sup>

### 4.2.3 Bifosfonatos de 3<sup>ra</sup> generación

Los bifosfonatos de 3<sup>ra</sup> generación son de tipo nitrogenados, presentan cadenas R2 más largas que los de la 2<sup>da</sup> generación, lo que les incrementa significativamente la potencia antirresortiva hasta 10.000 veces más que el Etidronato, pudiéndose administrar con fines antirreabsortivos a dosis que no inhiban la mineralización del hueso. Dentro de los bifosfonatos de 3<sup>ra</sup> generación encontramos: <sup>(2 y 3)</sup>

- **Risedronato:** después del Alendronato, el Risedronato es el segundo bifosfonato de mayor uso en el tratamiento de la osteoporosis; fué aprobado por la FDA en 1998. Según Marcus en el 2003, Torres y cols. en el 2007 y Lozano en el 2009 produce una disminución de las fracturas vertebrales en pacientes post menopáusicas en un 61-65% en 1 año, y las de cadera en un 60%. <sup>(3, 7 y 70)</sup>

La cadena R1 del Risedronato presenta un grupo OH y la cadena R2 un grupo nitrógeno cíclico (Fig. 34). Dentro de los productos comerciales del Risedronato se encuentra el Actonel<sup>®</sup> (Laboratorio Procter & Gamble), presenta una afinidad ósea de 1,1 y una potencia antirresortiva de 5000;

su ruta de administración es oral y su dosificación es diaria, semanal o mensual durante 2 ó máximo 3 meses. (3, 66, 69, 70 y 74)

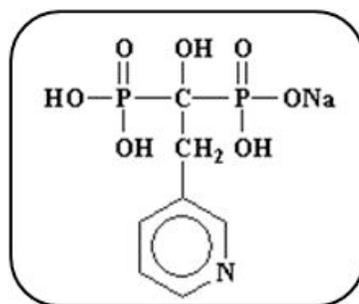


Fig. 34 Estructura química del Risedronato. (76)

- **Ibandronato:** su presentación oral fue aprobado por la FDA en el 2003 y en el 2006 la presentación intravenosa, para el tratamiento de la osteoporosis y enfermedad de Paget. Presenta en su cadena R1 un grupo OH y en la cadena R2 un nitrógeno cíclico (Fig. 35). Dentro de sus productos comerciales se encuentran Boniva<sup>®</sup> (Laboratorio Roche) y Bondronat<sup>®</sup> (Laboratorio Boehringer Mannheim), su afinidad ósea es de 0,8 y su potencia antirresortiva es de 5000, su ruta de administración es oral e intravenosa y su dosificación es diaria o mensual cada 3 meses. (3, 66, 67, 74, 77 y 79)

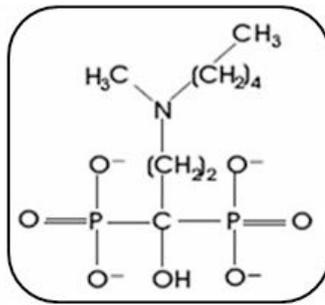


Fig. 35 Estructura química del Ibandronato. <sup>(71)</sup>

- **Zoledronato:** su cadena R1 presenta un grupo OH y la R2 un nitrógeno cíclico (Fig. 36), su afinidad ósea es de 1,1 y su potencial antirreabsortivo es mayor a 10000, su ruta de administración es intravenosa y su dosificación es cada 6 meses o anual, donde la persistencia de su acción es superior a los 24 meses. Por último es importante destacar que ya se conoce que el Zoledronato, con una dosis anual en mujeres post menopáusica, reduce el riesgo relativo de fracturas vertebrales en un 70% y de cadera en un 40% a los 3 años, por lo que es de esperar una pronta aprobación para el tratamiento de la osteoporosis. <sup>(3, 66, 69, 70, 74 y 77)</sup>

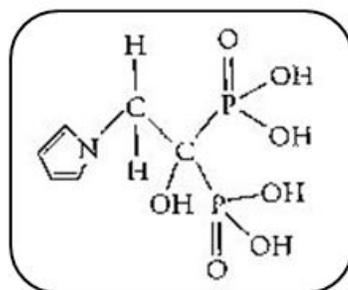


Fig. 36 Estructura química del Zoledronato. <sup>(71)</sup>

Presenta como productos comerciales al Zometa<sup>®</sup> (Laboratorio Novartis), el cual fue aprobado por la FDA en el 2001, y al Reclast<sup>®</sup> (Laboratorio Novartis), el cual fue aprobado por la FDA en el 2007, los cuales son usados en el tratamiento de mielomas múltiples y metástasis óseas.

(65, 66, 70, 74 y 79)

### **4.3 Mecanismo de acción de los Bifosfonatos**

#### **4.3.1 Acción tisular**

Los bifosfonatos exhiben una alta afinidad por los iones metálicos como el calcio, magnesio e hierro, gracias a la cual, una vez que el bifosfonato entra al torrente sanguíneo, se une a través de uniones químicas bidentadas o tridentadas a los

cristales de hidroxiapatita que se encuentran en las superficies con alto remodelado óseo y se almacena en las lagunas de Howship. En condiciones fisiológicas, el hueso alveolar presenta 10 veces mayor remodelado óseo que los huesos esqueléticos gracias a las constantes fuerzas de masticación; al igual que el hueso trabecular presenta 3 veces más remodelado óseo que el cortical. Considerando que, durante el tratamiento ortodóntico se induce un remodelado del hueso alveolar, es fácil inferir que los niveles de bifosfonatos aumentan en los tejidos alrededor de los dientes cuando un paciente que toma este tipo de fármacos se encuentra bajo un tratamiento ortodóntico. (66, 68, 72, 80 y 83)

La habilidad de los bifosfonatos para unirse a los iones de calcio se ve disminuida con pH bajos (alta acidez) debido a la protonación (adición de un protón como el  $H^+$ ) de los grupos fosfatos; de ahí que, en los ambientes ácidos de las lagunas de Howship, los bifosfonatos son liberados de la superficie ósea y se aumenta su concentración local, ya sea en forma de solución o de sales de calcio. Esto es ilustrado en el estudio de Sato y cols. en 1991, quienes encontraron que el 50% del Alendronato unido a los cristales de hidroxiapatita a un pH de 7.2, era liberado a un pH de 3.5. Zahrowski en el 2009 reporta que una vez que el bifosfonato es incorporado al hueso como un fármaco

inactivo, este es liberado lentamente como un fármaco activo, durante el remodelado óseo normal y este proceso es el que determina la vida media de los diferentes bifosfonatos. <sup>(66, 72 y 84)</sup>

El principal efecto de los bifosfonatos sobre el tejido óseo es la supresión del remodelado óseo a través de las siguientes acciones físico-químicas: <sup>(68 y 83)</sup>

- Inhibición de la precipitación de fosfato cálcico.
- Bloqueo de la transformación del fosfato cálcico amorfo en cristales de hidroxiapatita.
- Impedir la agregación de cristales de hidroxiapatita en grandes núcleos.
- Inhibición de la formación y agregación de los cristales de oxalato cálcico que son responsables de la disolución de la hidroxiapatita.

Los bifosfonatos provocan el fenómeno de disminución del número de unidades multicelulares básicas (UBM), y su

consecuencia, en términos clínicos, es tanto una modificación de la masa ósea como de la tasa de fracturas (ver Fig. 37). La razón por la cual la masa ósea aumenta inicialmente, en un período relativamente rápido de 4 a 6 meses, es porque la UBM activa supone la existencia de un espacio carente de hueso (el destruido por los osteoclastos y aún no repuesto por los osteoblastos), por lo que, al disminuir el número de unidades, desaparece gran parte de los espacios carentes de hueso, y la masa ósea aumenta. Este incremento de la masa ósea (que con mucha frecuencia es utilizado como índice de la eficacia del fármaco) se acompaña de una menor tendencia a las fracturas.

(2)

El aumento de la masa ósea es transitorio, debido a que la disminución de cada unidad de remodelado no se prolonga por más de 1 ó 2 años. Una vez estabilizado el número de unidades, la masa ósea puede evolucionar de 3 formas: si se mantiene el balance negativo de las unidades, se reanudan las pérdidas pero como el número de unidades ha disminuido, la velocidad de pérdida de la masa ósea será menor que antes del tratamiento; si el balance negativo desaparece la masa ósea se mantiene, y por último es posible que el balance se haga ligeramente positivo y la masa ósea tienda a aumentar en los años siguientes. En

cualquier caso, la masa ósea siempre será mayor de lo que hubiera sido de no tratar al enfermo, y por ello las posibilidades de fractura serán menores. <sup>(2)</sup>

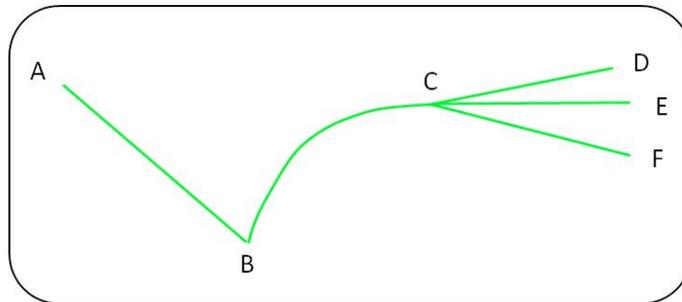


Fig. 37 Evolución de la masa ósea con el tratamiento con bifosfonatos. <sup>(2)</sup>

AB: pérdida de la masa ósea antes del tratamiento.

BC: aumento de masa ósea a los 4-6 meses siguientes al inicio del tratamiento, por disminución del número de unidades de remodelado.

CF: pérdida de masa ósea a partir del segundo año de tratamiento, cuando las unidades de remodelado siguen en balance negativo.

CE: mantenimiento de la masa ósea, cuando el balance de las unidades de remodelado es cero.

CD: ligero aumento de la masa ósea si las unidades de remodelado alcanzan el balance positivo.

#### 4.3.2 Acción antirresortiva

Los bifosfonatos también inhiben la resorción ósea y su potencia antirresortiva aumenta con la longitud de la cadena hidrocarbonada del radical R2 del mismo. Anteriormente el mecanismo de acción por medio del cual los bifosfonatos

inhibían la resorción ósea se explicaba a través de su afinidad con los cristales de hidroxapatita, pero hoy en día se sabe que actúan en diferentes procesos bioquímicos a nivel celular. <sup>(67)</sup>

La principal célula diana de los bifosfonatos son los osteoclastos; durante la resorción ósea, los bifosfonatos incorporados al hueso son liberados de las lagunas de Howship e internalizados a los osteoclastos por un proceso de endocitosis, a través de vacuolas endocíticas. Masarachia y cols. en 1996 reportaron, que más del 50% de los osteoclastos de ratas, en la superficie del hueso trabecular, contenían bifosfonato intracelular radiolábil después de aproximadamente 12 horas de tratamiento *in vivo*. <sup>(68, 72, 85 y 86)</sup>

En cuanto a la influencia del mineral óseo en la habilidad de los bifosfonatos para inhibir la actividad osteoclastogénica, se sabe que los bifosfonatos son más potentes y efectivos cuando están unidos al mineral óseo porque esto permite que el fármaco sea liberado durante la resorción y posteriormente tomado selectivamente por los osteoclastos. Sobre este punto Selander y cols. en 1994, observaron que el efecto inhibitorio de los bifosfonatos sobre los osteoclastos ocurría una vez que había empezado la resorción ósea, por lo que la inhibición de la misma

por acción de la calcitonina podía proteger a los osteoclastos de la acción antirresortiva de los bifosfonatos unidos al mineral óseo; pero Owens y cols. en 1997 observaron que los bifosfonatos si podían afectar a los osteoclastos en ausencia de resorción ósea. (72, 87 y 88)

La capacidad de los osteoclastos para internalizar a los bifosfonatos, al igual que mitocondrias y otras organelas, sugiere que el mecanismo de acción para la inhibición de la actividad de los osteoclastos es intracelular, pero no el mismo para todos los compuestos. Los bifosfonatos nitrogenados inhiben las enzimas de la vía del mevalonato (Fig. 38), en particular la farnesilpirofosfato-sintetasa, la cual participa en la síntesis del colesterol; en la citada vía se sintetizan dos metabolitos, el Farnesilpirofosfato y el Geranilgeranilpirofosfato, necesarios para la prenilación de proteínas del tipo Ras, Rho, Rab y Rac, las cuales son ligandos del GTP que actúan como proteínas señales para regular importantes procesos funcionales de los osteoclastos como: control de la morfología celular, presencia del borde en cepillo, tráfico de endosomas y apoptosis celular. La inhibición de la prenilación proteica y la interrupción funcional de las proteínas reguladoras explica la pérdida de actividad de

los osteoclastos y la inducción final de apoptosis. (2, 3, 76, 68, 72, 80 y 89)

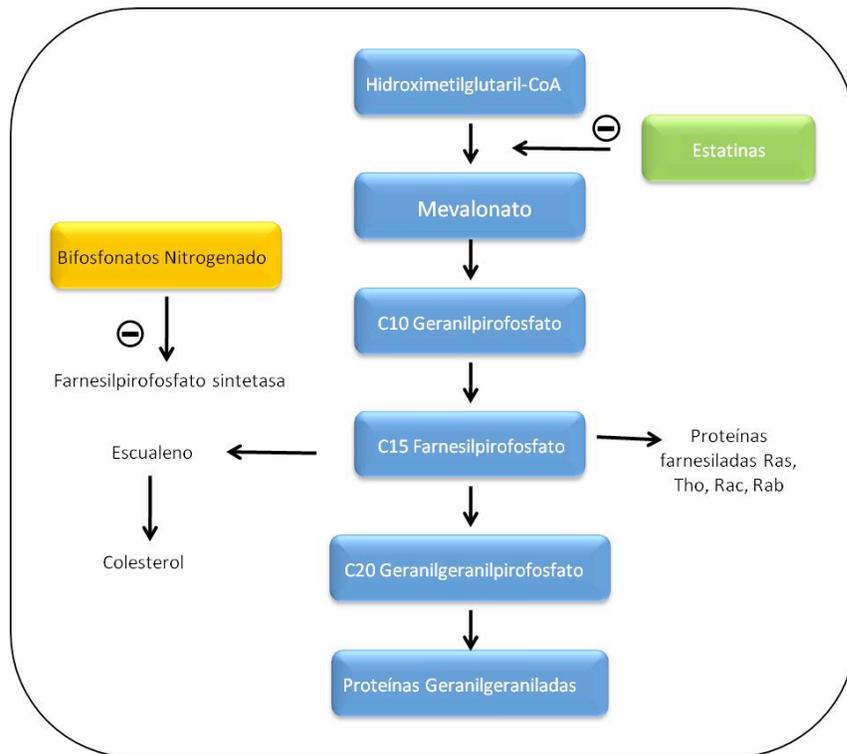


Fig. 38 Acción de los bifosfonatos nitrogenados sobre la vía del mevalonato. <sup>(3)</sup>

Por su parte, los bifosfonatos no nitrogenados son metabolizados a un análogo tóxico no hidrolizable de la adenosina del ATP, el 5'-[β,γ-diclorometileno] trifosfato, que bloquea la función del osteoclasto (al producir retracción, condensación y fragmentación celular) y produce su apoptosis.

(2, 3 y 68)

Rogers y cols. en el 2000, describieron que ambos tipos de bifosfonatos producen otros efectos sobre los osteoclastos como: inhibición de enzimas como la fosfatasa y la ácido-fosfohidrolasa y bloqueo de la bomba del protón ATPasa necesaria para la acidificación de la laguna de resorción. <sup>(72)</sup>

En este punto cabe destacar que existen en la literatura 2 hechos controversiales: el primero de ellos es sobre si los bifosfonatos disminuyen la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea, lo cual es apoyado por los trabajos de Colucci y cols. en 1998 y Rigo y cols. en el 2000, sugieren que el Alendronato puede interferir con la adhesión de los osteoclastos a ciertas proteínas de la matriz ósea a través de integrinas de la superficie celular; y sin embargo Sato y cols. en 1991 y Owens y cols. en 1997, también con trabajos sobre la acción del Alendronato, concluyeron que los bifosfonatos no interfieren con la adhesión de los osteoclastos al hueso. <sup>(67, 84, 88 y 90)</sup>

El segundo hecho controversial se relaciona con la acción de los bifosfonatos sobre las células precursoras de los osteoclastos. Bonnekamp y cols. en 1986 y Rigo y cols. en el 2000 afirman que el Pamidronato puede prevenir el reclutamiento, diferenciación y fusión de los precursores

osteoclasticos, y Van Beek y cols. en el 2002 afirman que los bifosfonatos pueden suprimir la resorci3n 3sea *in vitro* por una acci3n directa sobre los precursores tempranos de los osteoclastos que se encuentran en la superficie 3sea, pero que no afectan la capacidad osteoclastog3nica de las c3lulas osteog3nicas; por su parte, Owens y cols. en 1997 concluyeron que los bifosfonatos no afectan la formaci3n de osteoclastos *in vitro* y que la inhibici3n de la formaci3n de osteoclastos *in vivo* se mantiene incierto. (67, 88 y 91)

Los bifosfonatos tambi3n act3an intracelularmente sobre los osteoblastos, al estimularlos para que produzcan factores solubles (de peso molecular menor a los 10 KD) que subsecuentemente inhiben la formaci3n de los osteoclastos, al unirse a sus precursores, as3 mismo previenen la acci3n del RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa), el cual es el principal mediador de la diferenciaci3n, activaci3n y supervivencia de los osteoclastos. (Fig. 39). (67, 72, 80 y 86)

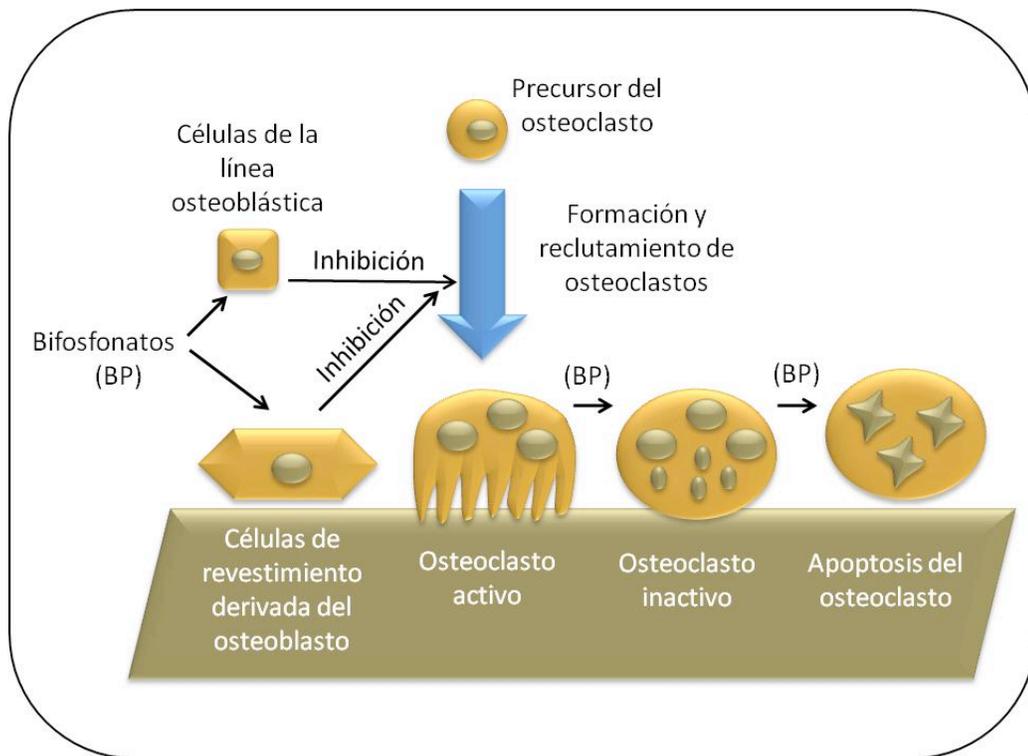


Fig. 39 Representación esquemática de la acción de los bifosfonatos sobre las células óseas. <sup>(54)</sup>

Se ha demostrado que los bifosfonatos *in vitro* inhiben la proliferación y función de los macrófagos, los cuales liberan diversas citoquinas como la interleuquina 6 (IL-6) la cual está implicada en el proceso de resorción. Asimismo, los bifosfonatos nitrogenados presentan una acción citoestática sobre las células tumorales, ya que promueven su apoptosis, y los no nitrogenados (como el Clodronato) producen la inhibición de la liberación de factores de crecimiento (TGF- $\beta$ ) y citoquinas que promueven la

angiogénesis tumoral, interfiriendo de esta forma en el proceso metastásico. <sup>(67 y 68)</sup>

Por último, Van Beek y cols. en el 2002 encontraron que la acción antirresortiva de los bifosfonatos es dependiente de la temperatura, ya que disminuye significativamente en la medida que disminuye la temperatura; en huesos tratados con bifosfonatos a 4° C, estos se mostraron inactivos. Los autores concluyeron, que este efecto podía deberse a que las bajas temperaturas previenen la captura de los bifosfonatos por parte de los precursores de los osteoclastos. <sup>(89)</sup>

El tratamiento ortodóntico induce un gran remodelado óseo en el hueso alveolar, donde la resorción es indispensable para que se produzca el movimiento dentario ortodóntico (MDO). Dado que los bifosfonatos tienen una acción antirresortiva, resulta evidente la existencia de una acción directa de los bifosfonatos sobre el MDO en aquellos pacientes que estén en tratamiento ortodóntico y que utilicen este fármaco.

Zahrowski en el 2007, reporta que el MDO y la administración continua de bifosfonatos pueden crear un ciclo exagerado, sin pausas, de toma y liberación de la forma activa del fármaco en

el hueso alveolar, y como en ese momento, clínicamente es difícil determinar la concentración de la forma activa del bifosfonato, la disminución del MDO puede ser un buen marcador que oriente sobre la disminución de la actividad osteoclástica.  
(80)

Por su parte, Liu y cols. en el 2004, administraron Clodronato (bifosfonato no nitrogenado) por medio de una inyección local a ratas y obtuvieron como resultado una disminución dosis dependiente del MDO. <sup>(92)</sup>

Asimismo, Gameiro y cols. en el 2007, reportan que los bifosfonatos orales o intravenosos, al inhibir la actividad osteoclástica, disminuyen el MDO. Esta afirmación se corresponde con el trabajo hecho por Rinchuse y cols., quienes también en el 2007, reportaron dos casos de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos, uno de 35 años con toma de bifosfonato oral y el otro de 77 años con toma de bifosfonato intravenoso, en donde ambos mostraron una marcada disminución del MDO; ya que a pesar de realizar dobleces o recementado de brackets para cerrar espacios de exodoncias, los dientes no se movieron en masa porque no se produjo el remodelado óseo normal. <sup>(93 y 94)</sup>

Fuyimura y cols. en el 2009, realizaron un estudio en ratas y después de 12 días de tratamiento con bifosfonato, observaron, después de medir la distancia del movimiento de un molar y compararla con la del grupo control, que el MDO resultó disminuido. Asimismo, Karras y cols. en el 2009, evaluaron el efecto del Alendronato sobre el MDO en ratas; después de 4 semanas de tratamiento, al medir los diastemas que se producían entre 2 dientes cuando uno de ellos era halado por un resorte cerrado de Sentalloy, como resultado encontraron que en el grupo control el diastema medía 0,24 mm a las 2 semanas y 1,06 mm a las 4 semanas, mientras que en el grupo tratado, el diastema medía 0,06 mm a las 2 semanas (75 % con respecto al grupo control) y 0,45 mm a las 4 semanas (58% con respecto al grupo control), con lo cual se evidenciaba claramente el efecto inhibitorio del Alendronato sobre el MDO. <sup>(81 y 95)</sup>

Bartzela y cols. en el 2009, reportaron que existe una disminución dosis dependiente del MDO, sin importar que el bifosfonato sea de administración oral o sistémica. Asimismo, explican que el AHBuBP (un bifosfonato nitrogenado) parece ser más efectivo que el Clodronato en la inhibición del MDO, pero a su vez es menos efectivo que el Risedronato, ya que este último

es un bifosfonato de tercera generación con una alta potencia antirresortiva. <sup>(96)</sup>

Iglesias y cols. en el 2010 realizan una revisión de la literatura de artículos publicados desde 1953 hasta diciembre del 2008 y concluyeron que la administración de bifosfonatos reduce el MDO, lo cual puede ser beneficioso para el mejoramiento del anclaje dentario, que se reduce la recidiva esquelética en aquellas terapias que requieren neoformación ósea, como las expansiones maxilares y las distracciones mandibulares y que es importante realizar más estudios con casos en humanos para que puedan ser comparados con los resultados de los casos con animales, los cuales son los más abundantes dentro de la literatura. <sup>(86)</sup>

En todos los estudios anteriores se ha administrado el bifosfonato de forma oral o intravenosa y en las conclusiones de todos ellos se ha evidenciado un efecto inhibitor del MDO, lo cual puede ser útil cuando se quiera anclar o retener los dientes después de un tratamiento ortodóntico. Sobre este punto, Igarashi y cols. en 1994, Tae-Weon y cols. en 1999 y Lee y cols. en el 2001, realizaron estudios en ratas y observaron que bajo la administración de bifosfonatos como el AHBuBP, Pamidronato y

Etidronato, respectivamente, se producía una disminución de la recidiva del MDO que atribuyeron al efecto inhibitorio de la función resortiva de los osteoclastos por parte de los bifosfonatos; asimismo Uribe y Otero en el 2010 reportan que el uso del Zoledronato puede aumentar el control del anclaje, al reducir el número de osteoclastos en las zonas de presión del hueso alveolar (disminuyendo así el movimiento dentario) y de ésta manera pueden ser una posibilidad farmacológica futura para el ortodoncista en su planificación de anclaje. (64, 97, 98, 100, 101 y 102)

#### **4.3.3 Acción antiangiogénica**

La reducción de la angiogénesis en el hueso, es actualmente conocida como una acción de los bifosfonatos, inducida por la supresión del remodelado óseo; cada unidad de remodelamiento recibe nutrientes de los vasos sanguíneos, por lo que las alteraciones en el remodelado óseo producen alteraciones en la angiogénesis como un efecto secundario. (83)

La acción antiangiogénica de los bifosfonatos se logra por la inhibición de la proliferación e inducción de la apoptosis de las células endoteliales, así como también por disminución de la

formación de los capilares sanguíneos. En el hueso alveolar, la acumulación de bifosfonatos contribuye a la formación de la llamada necrosis avascular, también conocida como Osteonecrosis, la cual es producto de una disminución del flujo sanguíneo inducido por la inhibición de la formación de los capilares. Sobre este punto Allen y Burr en el 2009, reportaron que el flujo sanguíneo en los tejidos es directamente proporcional a la actividad metabólica; este hecho da a conocer por qué los bifosfonatos pueden disminuir el flujo sanguíneo, ya que la supresión del remodelado óseo trae consigo una disminución de las demandas metabólicas que conllevan a un remodelado vascular donde los vasos sanguíneos esqueléticos se hacen más pequeños y por lo tanto disminuye el flujo sanguíneo. (70, 80, 83 y 99)

La acción antiangiogénica de los bifosfonatos también explica por qué estos fármacos reducen el movimiento dentario ortodóncico. El MDO, en su segunda fase produce, en el lado de presión, áreas de hialinización que retrasan el movimiento dentario hasta que éstas sean removidas por células fagocíticas, como macrófagos y osteoclastos, que provienen de las áreas del LPD y de los espacios medulares del hueso alveolar a través de su microcirculación, es decir, que si el flujo sanguíneo está

alterado, como sucede por la acción de los bifosfonatos, entonces las mencionadas células no podrán alcanzar las áreas hialinizadas y con ello el MDO se verá reducido.

#### **4.4 Farmacocinética y normas de administración de los Bifosfonatos**

La farmacocinética es el estudio de la acción de los fármacos en el cuerpo humano, incluyendo la absorción, distribución en los tejidos, metabolismo y eliminación. <sup>(80)</sup>

En general, los bifosfonatos son absorbidos, almacenados y eliminados sin que se altere su estructura. Esto se debe principalmente a su estructura química P-C-P, en conjunto con sus cadenas R1 y R2, que hace a la molécula muy resistente a la hidrólisis enzimática, sin embargo, es posible que la cadena R2 pueda experimentar algún tipo de hidrólisis. <sup>(67)</sup>

- **Absorción:** la biodisponibilidad es la fracción del fármaco que alcanza el sistema circulatorio después de la toma oral, y que depende tanto de la cantidad absorbida como de la cantidad que ha quedado resultante después de la primera metabolización de la misma. La biodisponibilidad

de los bifosfonatos orales es muy baja ya que usualmente es del 1 al 10%, mientras que la de las dosis intravenosa es del 100%. Los bifosfonatos presentan una baja absorción en la porción superior del intestino delgado debido a su baja liposolubilidad, lo cual limita el transporte transcelular. Cuando estos fármacos son suministrados en grandes dosis, se unen a los cationes que se encuentran entre las células intestinales, aumentan el espacio intercelular y de esa forma incrementan su biodisponibilidad a más de un 5%. La absorción de los bifosfonatos desde los espacios intercelulares del tracto intestinal es limitado en dosis normales a causa de su alto peso molecular, cargas negativas y su alta afinidad para unirse a cationes divalentes, como el calcio, magnesio y hierro presentes en estos espacios. (2, 67 y 80)

Lo anteriormente señalado, explica por qué la absorción de los bifosfonatos puede disminuir en un 40 a 60% si son ingeridos cerca del momento de comer o acompañados de leche, jugo de naranja o antiácidos; éstos al ser ingeridos tomando estas consideraciones no son afectados por el metabolismo del hígado, pero de lo contrario forman

complejos insolubles con los iones de calcio, hierro o magnesio que disminuyen su absorción intestinal. (3, 67 y 80)

- **Distribución:** luego que los bifosfonatos pasan al torrente sanguíneo, entre un 50-60% de la dosis absorbida, rápidamente se une a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea y el resto es excretado por los riñones en un lapso de tiempo de 1 a 2 horas aproximadamente. Sin embargo, una mayor cantidad del fármaco puede unirse al hueso si existen muchos sitios con remodelado óseo activo y un mayor flujo sanguíneo (como es el caso del hueso trabecular) durante el tiempo de distribución o si el paciente presenta una disminución de la función renal. (2, 67 y 80)

Luego que los bifosfonatos se unen al hueso, se consideran inactivos hasta su liberación durante el remodelado óseo (la tasa de remodelado óseo determina la cantidad de liberación del fármaco), esta liberación permite su transporte al interior de los osteoclastos, su unión a otros sitios con exposición de cristales de hidroxapatita o su eliminación renal. Esto explica por qué su acción biológica

persiste mucho más que su presencia en el plasma aun cuando se haya suspendido la medicación. (2, 67 y 80)

- **Metabolismo y excreción:** los bifosfonatos son resistentes a la hidrólisis y se eliminan sin modificaciones por vía renal. El aclaramiento o depuración renal es alto y muy similar al de la insulina (130ml/min.), pero la forma de secretarse no se conoce muy bien. (2, 3, 67, 80 y 104)

La vida media de los bifosfonatos se extiende hasta que su fracción activa sea liberada durante el remodelado óseo fisiológico, la cual se caracteriza por ser muy variable y en extremo larga, lo que permite la administración intermitente del fármaco; así vemos que por ejemplo el Ibandronato tienen una vida media de 37-157 horas, el Zoledronato 146 horas, el Risedronato de 224-561 horas, el Pamidronato 300 días y el Alendronato ha mostrado tener una vida media parecida al del Risedronato, es decir 30 días aproximadamente. (2, 66, 67 y 80)

Según los principios farmacocinéticos, la concentración de los fármacos, como los bifosfonatos, disminuye aproximadamente un 94% una vez que la administración del fármaco es discontinuado por un tiempo que comprenda 4 veces la vida

media del mismo. Sin embargo, se ha observado que el Alendronato tiene una eliminación bifásica, donde el 40% del fármaco es eliminado a los 30 días (tiempo en el cual es difícil poder medir la concentración del Alendronato) y el resto es liberado a una tasa mucho más lenta que puede durar más de 10 años. La eliminación rápida se explica porque el 40% del Alendronato es liberado de la superficie ósea antes que se incorpore nuevo hueso, mientras que la eliminación lenta se produce porque el resto del fármaco se libera después de la aposición de hueso nuevo. (2, 66, 70, 80 y 99)

Lo anteriormente expuesto es importante para la toma de decisiones dentro de los tratamientos ortodóncicos porque como los dientes son movidos dentro de un hueso alveolar que pudiera presentar incorporado a los bifosfonatos, los efectos adversos de estos fármacos sobre el movimiento dentario ortodóncico pueden presentarse años después de haber detenido el consumo del mismo; aún así, se ha observado que detener el consumo de los bifosfonatos orales por 3 meses puede disminuir al fármaco activo a niveles mínimos tanto en la superficie ósea como en el flujo sanguíneo. (66)

Los bifosfonatos tienen unas normas de administración, acompañadas por precauciones, que tienen como fin mejorar la absorción del mismo y evitar reacciones adversas. Estos fármacos pueden inducir cierto grado de hipocalcemia cuando se administran por vía intravenosa (aunque normalmente sin relevancia clínica) debido a la formación de complejos o agregados con el calcio; además cuando la administración es muy rápida pueden desencadenar un fallo renal, probablemente por la precipitación del bifosfonato en el torrente sanguíneo. Por ésta razón es necesario administrarlos en dosis de 250-500 ml de suero fisiológico o glucosa al 5% durante un tiempo de infusión de al menos 2 a 4 horas. <sup>(3 y 67)</sup>

Los bifosfonatos administrados por vía oral hay que administrarlos en ayunas, entre 30 a 60 minutos antes del desayuno o 2 horas antes del almuerzo o cena, con un vaso lleno de agua y evitando de forma especial la ingesta concomitante de alimentos ricos en calcio, suplementos vitamínicos o antiácidos ricos en cationes polivalentes. Con el Alendronato, para minimizar el riesgo de esofagitis, hay que tomar el fármaco al levantarse y por lo menos 30 minutos antes de ingerir cualquier líquido, bebida u otra medicación; después de la toma el

paciente debe permanecer parado y no debe acostarse hasta que pasen por lo menos 30 minutos. (2, 3, 7, 67 y 103)

Como se ha podido observar, la administración de bifosfonatos presenta una forma muy particular y característica, por lo tanto, el conocimiento de esto por parte del ortodoncista le permitirá hacer preguntas precisas durante la elaboración de la historia clínica, que lo orienten, en aquellos casos donde el paciente adulto no recuerde si ha tomado o no bifosfonatos en algún momento de su vida.

#### **4.5 Indicaciones clínicas de los bifosfonatos**

Las indicaciones de los bifosfonatos han sufrido una gran evolución desde que se empezaron a utilizar en el tratamiento de varios desórdenes del metabolismo óseo. Actualmente las indicaciones de los bifosfonatos son: (75)

- En la osteoporosis postmenopausica y la inducida por corticoesteroides, donde el más utilizado es el Alendronato, ya que evita la aparición de fracturas. (2, 3, 67, 68, 69, 70, 75, 79 y 104)

- En la enfermedad de Paget, para mejorar la morfología ósea y disminuir el dolor. (2, 3, 67, 68, 69, 70, 75 y 79)
- En la hipercalcemia asociada a malignidad, tratando de corregir la hipercalcemia, reducir el dolor, prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y fracturas. (2, 3, 69, 70, 75 y 79)
- En metástasis óseas del cáncer de mama y de próstata, para aliviar el dolor, evitar las fracturas y la hipercalcemia. (2, 3, 68, 70, 75, 79 y 104)
- En el mieloma múltiple, para reducir la patología ósea asociada con los colapsos vertebrales, fracturas y dolores óseos. (68, 70, 75 y 104)
- En niños, en casos de osteogénesis imperfecta y displasia fibrosa. (68 y 69)

Los bifosfonatos orales son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, razón por la cual están más indicados para el tratamiento de la osteoporosis. Por el contrario, los bifosfonatos de administración intravenosa se indican en pacientes con cáncer de mama, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget y en pacientes con metástasis óseas. <sup>(75)</sup>

Es de suma importancia el conocimiento de lo mencionado anteriormente por parte del ortodoncista, ya que, aún cuando no es común que lleguen a la consulta pacientes que estén recibiendo en el momento bifosfonatos intravenosos si es muy posible que acudan pacientes que tomen o que hayan tomado bifosfonatos orales, o que hayan recibido bifosfonatos intravenosos en el pasado, en busca de mejoras en su función y estética dental a través de un tratamiento ortodóncico

#### **4.6 Contraindicaciones y efectos adversos de los Bifosfonatos**

Estos fármacos están totalmente contraindicados en casos de: <sup>(67)</sup>

- Insuficiencia renal grave.
- Pacientes alérgicos a los bifosfonatos.
- Problemas gastrointestinales como reflujo gastroesofágico y úlceras gástricas.
- Pacientes con osteomalacia, deficiencias de vitamina D o con bajos niveles de calcio sérico. <sup>(69)</sup>
- Embarazo y lactancia.

Los bifosfonatos se toleran bien si se administran correctamente, no obstante, se han descrito diferentes efectos adversos asociados a los bifosfonatos. <sup>(75)</sup>

En el caso de los bifosfonatos orales, los efectos adversos gastrointestinales son muy frecuentes, dentro de los cuales encontramos dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, úlceras gástricas y estenosis esofágica. <sup>(67, 69, 70, 75 y 103)</sup>

La administración prolongada de Etidronato puede producir inhibición de la mineralización, con aparición de osteomalacia,

que desaparece al suspender la terapia; por su parte los bifosfonatos de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> generación carecen de éste efecto adverso. (66, 67, y 103)

Los bifosfonatos intravenosos presentan efectos adversos como pirexia transitoria, con un aumento de 1-2°C acompañada de un síndrome pseudogripal que desaparece progresivamente a partir de las 48 horas, leucopenia transitoria, dolor óseo y si son administrados muy rápidamente se puede provocar una insuficiencia renal, ya que se forma una fase sólida en la sangre que se retiene en el riñón. (67,69 y 75)

En general, tanto los bifosfonatos orales como los intravenosos pueden producir una hipocalcemia, en mayor o menor grado, aumento de la PTH, salpullido en la piel y fibrilación auricular cardíaca. (67,69 y 75)

También se han observado efectos adversos bucales dentro de los cuales, Ponte y cols. en el 2006 reportan casos de ulceraciones crónicas en la mucosa bucal asociados a la toma de Alendronato en pacientes con osteoporosis (Fig. 40); los autores consideraron que la presencia de las úlceras fue secundaria a una administración inadecuada del bifosfonato ya que cedieron

con corticoesteroides tópicos; por su parte Cedeño en el 2008 reporta que la aparición de úlceras bucales en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos son producto de masticar o chupar los comprimidos del fármaco. <sup>(71 y 75)</sup>



Fig. 40 Ulceraciones en el piso de boca tras la administración de Alendronato. <sup>(75)</sup>

#### **4.6.1 Osteonecrosis relacionada con los Bifosfonatos (BON)**

El término de osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos (BON) surge de un informe publicado en el boletín de la ADA (American Dental Association) en el 2005 para eliminar la ambigüedad de las denominaciones y fomentar la uniformidad internacional. <sup>(74 y 105)</sup>

El primer reporte de osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos fue publicado en el 2003 por Marx y cols. donde se describieron 63 casos. Por su parte, Ruggiero y cols. en el 2004 reportaron 63 casos de BON, dentro de los cuales el 71% eran mujeres, el 63% presentaban dolor óseo, espacios de extracciones sin sanar o zonas de exposición ósea primariamente en la mandíbula y el 86% de los pacientes habían tenido algún procedimiento dentario previo. <sup>(106 y 107)</sup>

Cedeño en el 2008 reporta que el hueso de los pacientes tratados con bifosfonatos, se caracteriza por ser un hueso viejo con osteomas o lagunas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado; el mínimo trauma produce rupturas en el revestimiento mucoperiostico y deja hueso necrótico expuesto, que se infecta fácilmente y desarrolla osteonecrosis. <sup>(71)</sup>

Silverman y cols. en el 2009 reportan, que la definición del BON fue descrita por primera vez por la AAOMS (American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons), según esta definición, para considerar que un paciente padecía de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos debía presentar las siguientes 3 características: estar bajo tratamiento

con bifosfonatos o haberlo estado previamente, presentar exposición ósea en la región maxilofacial que persista por más de 8 semanas y no tener historia de terapia con radiación en los maxilares. (108 y 109)

La presentación clínica distintiva de BON es la exposición de hueso desvitalizado en la cavidad bucal, la cual puede estar precedida por dolor vago, sensación de entumecimiento en la zona afectada o que la mandíbula “está pesada”; también se puede observar dolor (que puede ser tan intenso que produzca parestesia), inflamación y/o infección de tejidos blandos, dientes con gran movilidad o pérdida de ellos y zonas de drenaje con fístulas buco-cutáneas o buco-nasales (en casos avanzados de BON). Sin embargo, la osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos puede permanecer asintomática por semanas o meses, y ser sólo evidente después del descubrimiento de la exposición ósea durante un examen odontológico de rutina o de forma espontánea por el mismo paciente (Fig. 41). (70, 79, 109, 110 y 111)



Fig. 41 Imágenes clínicas que muestran Osteonecrosis relacionada con el uso de los Bifosfonatos (BON).<sup>(112)</sup>

Los factores que hacen a los maxilares susceptibles a la osteonecrosis son su alta vascularidad y el remodelado óseo alveolar, que ocurre a diario en ellos y que es 10 veces mayor que en los huesos largos. Así mismo, se ha postulado que la cavidad bucal es propensa al trauma mecánico ya que está protegida por una delgada capa mucosa, que se puede ver afectada por los bifosfonatos acumulados en el hueso, ya que producen un efecto tóxico directo sobre el epitelio bucal que inhibe la reparación normal de los tejidos blandos cuando existen lesiones por intervenciones dentales, como exodoncias (37%), cirugías periodontales (28%), colocación de implantes (3%) y

apicectomía (1%); la diabetes, enfermedad periodontal y mala higiene bucal también son factores de riesgo para la aparición del BON, aún cuando en pocos casos ésta puede ser espontánea. (71, 80, 83, 105, 109 y 113)

Ruggiero y cols. en el 2009 publicaron una actualización de los estadios clínicos de la osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos realizada por la AAOMS en el 2007, la cual comprende: (69, 79, 108, 114 y 115)

- **Categoría bajo riesgo:** no hay una aparente necrosis ósea en pacientes que están siendo tratados tanto con bifosfonatos orales o intravenosos.
- **Estadio 0:** no hay evidencia clínica de necrosis ósea, pero hay hallazgos clínicos no específicos y síntomas.
- **Estadio 1:** exposición y necrosis ósea en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.
- **Estadio 2:** exposición y necrosis ósea con infección evidenciada por dolor, eritema en la zona de exposición ósea con o sin drenaje purulento.

- **Estadio 3:** exposición y necrosis ósea en pacientes con dolor, infección y uno o más los siguientes síntomas: exposición y necrosis ósea que se extiende más allá de la región alveolar (borde inferior de la rama mandibular, senos y cigoma maxilares) resultando en fracturas patológicas, fístulas extrabucales, comunicación buco-nasal y osteólisis que se extiende hasta el borde inferior de la mandíbula o el piso de los senos maxilares.

Los estadios tempranos de BON pueden exhibir desde pequeños a ningún cambio en la arquitectura ósea ya sea en radiografías panorámicas, periapicales, cone beam o imágenes con resonancias magnéticas, lo cual viene determinado por el efecto de los bifosfonatos de inhibir la actividad osteoclástica produciendo zonas de hipermineralización (más radiopacas) en los huesos maxilares afectados de forma uniforme, donde no hay cambios comparativos en la arquitectura ósea y de esa forma pasan desapercibidos en las etapas tempranas. Cedeño en el 2008 reporta que la herramienta más sensible para la detección del BON en etapas tempranas es la gammagrafía ósea  $^{99}\text{Tc}$  (m) - MDP 3 (Metilen Difosfato) <sup>(66, 71 y 79)</sup>

La esclerosis ósea ha sido reportada por Zahrowski en el 2009 como el principio de la toxicidad de los bifosfonatos en el hueso alveolar antes de la osteonecrosis, la cual se ha observado durante la disminución del movimiento dentario ortodóntico en pacientes que están bajo tratamiento con bifosfonatos. Las áreas escleróticas pueden aparecer alrededor de los dientes o en el espacio del ligamento periodontal (Fig. 42); la observación minuciosa de éste último, junto con su lámina dura, por parte del odontólogo o el ortodoncista es de suma importancia, porque su ensanchamiento es un signo de la disminución de la formación ósea antes de la osteonecrosis, especialmente en la zona molar mandibular. El hueso alveolar alrededor de los molares inferiores es más susceptible a los efectos adversos de los bifosfonatos porque las fuerzas oclusales posteriores causan un mayor remodelado óseo y además la mandíbula presenta una menor vascularización que el maxilar. <sup>(66)</sup>

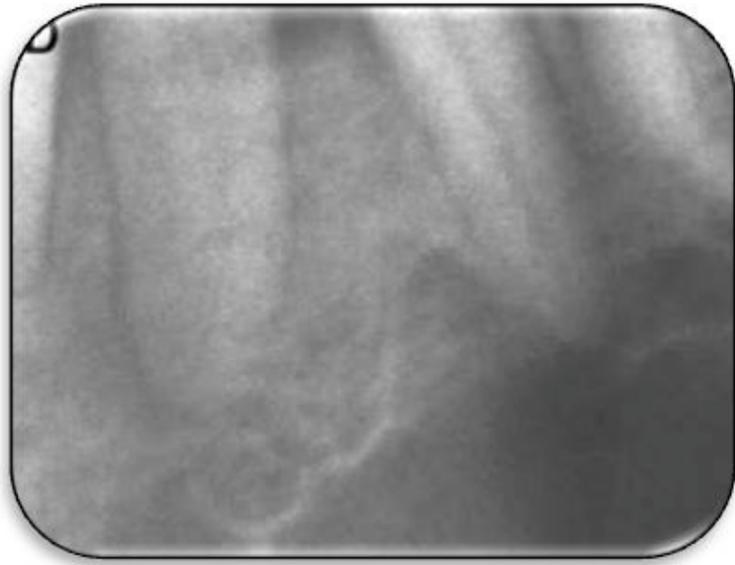


Fig. 42 Esclerosis ósea asociada a la toma de Bifosfonatos. <sup>(66)</sup>

La progresión del BON resulta en la aparición de zonas de secuestro óseo, donde las zonas escleróticas se encuentran rodeadas de zonas radiolúcidas periféricas. Otros hallazgos radiográficos asociados con la ingesta de bifosfonatos son espacios de extracción que no son rellenados con hueso nuevo (Fig. 43) y los cambios en los tejidos blandos, por inflamación e infección secundaria, que se pueden observar con detalles en las imágenes de cone beam. <sup>(79)</sup>



Fig. 43 Imagen radiográfica de BON posterior a una exodoncia en el tercer cuadrante. <sup>(80)</sup>

Para explicar la aparición de la osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos se han propuesto dos teorías, una relacionada con la acción antirresortiva del fármaco y otra por su acción antiangiogénica. La teoría principal señala que los bifosfonatos al inhibir la resorción ósea, disminuyen el mantenimiento del remodelado óseo el cual es crítico para la dinámica ósea, ya que sin ella no se da el recambio de las células óseas y tampoco se mantiene la red capilar en los huesos maxilares, lo cual posibilita la aparición de una necrosis ósea avascular; por otra parte, la ruptura de la mucosa bucal, bien sea por una ulceración traumática o por un acto quirúrgico, provocan

una necrosis ósea local que progresa al fallar la cicatrización ósea por efecto de los bifosfonatos. La segunda hipótesis se basa en la evidencia de la acción antiangiogénica de los bifosfonatos, la cual disminuye la formación de capilares, inhibe a los factores de crecimiento endoteliales y produce isquemia en el hueso, lo cual favorece a la osteonecrosis avascular. (75, 83 y 116)

Dodson en el 2009, reportó que se han descrito casos de BON tanto en pacientes que tomaban bifosfonatos por años como por apenas unas pocas semanas de ingesta, lo cual ha llevado a determinar que el riesgo de sufrir ésta entidad patológica es directamente proporcional a la potencia del fármaco y al tiempo de exposición a los bifosfonatos. (117)

Marx y cols. en el 2007 y la ADA en el 2008, reportaron que la mayoría de los pacientes que habían tomado bifosfonatos orales desarrollaron osteonecrosis después de 3 a 5 años de tratamiento; mientras que con los bifosfonatos intravenosos sólo se requirieron 9.3 meses para el Zoledronato y 14.1 meses para el Pamidronato. (105 y 112)

La incidencia exacta de la osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos no es muy bien conocida. Se ha estimado que cerca del 95% de los pacientes diagnosticados con BON son pacientes con cáncer que han sido tratados con potentes bifosfonatos nitrogenados intravenosos como el Pamidronato y el Zoledronato (ambos con una alta afinidad ósea y biodisponibilidad especialmente cuando se les compara con las formas orales); al respecto Bamias y cols. en el 2005 observaron que no había reportes de BON previos a la introducción en el mercado de estos bifosfonatos mencionados. Ruggiero y cols. en el 2004 fueron los primeros en publicar un análisis retrospectivo de pacientes con BON y determinaron que sólo el 11% de los pacientes fueron tratados con bifosfonatos orales y el resto con intravenosos. <sup>(69, 107 y 118)</sup>

El riesgo de desarrollar BON con el uso de bifosfonatos orales es mucho más bajo que con los intravenosos, sin embargo se han encontrado 170 casos de BON desarrollado en pacientes bajo tratamiento con Alendronato por varios años, posiblemente porque el Alendronato posee una alta afinidad ósea con respecto a otros bifosfonatos orales y porque es el que más se prescribe por largos períodos de tiempo. La incidencia estimada del BON es de 0,01-0,06% con bifosfonatos orales como el Alendronato

bajo tratamiento semanal, y 0,8-12% con los intravenosos, dentro de los cuales el 10% de incidencia es por la administración de Zoledronato y 4% por el uso de Pamidronato. <sup>(69, 109, 114 y 119)</sup>

En cuanto a la relación del BON y la ortodoncia, la ADA en el 2008 no menciona que existan estudios que determinen que el tratamiento ortodóntico aumenta el riesgo de BON, sólo reporta la disminución del movimiento dentario ortodóntico, por lo que se necesitan más estudios de histología, densidad ósea y marcadores de la resorción ósea que provean la información necesaria sobre la acumulación del fármaco en el hueso para determinar de forma más precisa qué procedimientos del tratamiento son riesgosos. <sup>(80 y 105)</sup>

#### **4.7 Prueba CTX y descanso en la toma de Bifosfonatos.**

El diagnóstico de BON es principalmente determinado por la historia de terapia con bifosfonatos y por los síntomas clínicos. Dado que no se puede hacer diagnósticos sólo con los exámenes radiográficos porque en estadios tempranos no hay imágenes radiográficas, se necesitan de otras pruebas como el CTX (telopéptido C-terminal de enlace cruzado de colágeno tipo I) y NTX (telopéptido N-terminal de enlace cruzado de colágeno tipo

l), los cuales son marcadores de la resorción ósea en orina o en suero sanguíneo y que no sólo son de ayuda en el diagnóstico del BON, sino también en el tratamiento y pronóstico de la misma. <sup>(105 y 119)</sup>

El CTX es una prueba, que se realiza en ayuno con una muestra de sangre en la mañana y que ha sido recientemente aprobada por la FDA en los Estados Unidos; la prueba mide un tipo específico de fragmento de péptido de enlace cruzado del colágeno tipo I que es el C-terminal o carboxiterminal, el cual es liberado durante la resorción ósea como parte de la degradación del colágeno tipo I (principal componente orgánico del hueso) por parte de los osteoclastos; las concentraciones de éste fragmento son proporcionales a la cantidad de resorción osteoclástica que ocurre en el momento que se ha tomado la muestra de sangre del paciente. <sup>(66,112 y 120)</sup>

Aún cuando los valores normales están en un rango de 50 pg/ml y 450 pg/ml (picogramos por mililitro), éstos no guardan relación con la población con osteoporosis; actualmente los valores están por encima de los 300 pg/ml y son más comunes los 400 a 500 pg/ml. Cuando los pacientes toman bifosfonatos los niveles de CTX disminuyen alrededor de un 60% con tan sólo

6 semanas de administración del fármaco a dosis convencionales para osteoporosis. <sup>(112 y 120)</sup>

Marx y cols. en el 2007 realizaron un estudio en 30 pacientes con BON, los cuales estaban bajo tratamiento con Alendronato y Risedronato, y concluyeron que el CTX es una prueba eficiente para determinar la cantidad de actividad de resorción osteoclástica y medir de esa forma el riesgo de padecer BON. De los 30 pacientes estudiados 17 seguían tomando los bifosfonatos para el momento del estudio, y los valores del CTX de estos pacientes estaban dentro de un rango de 30 a 120 pg/ml, con una media de 72.9 pg/ml. Estos resultados los llevó a determinar que los valores de CTX menores a 100 pg/ml estaban asociados con un alto riesgo de padecer BON, valores de 100 a 150 pg/ml están asociados con riesgo moderado y valores por encima de 150 pg/ml representan un riesgo mínimo. Sin embargo, Silverman y Landesberg en el 2009, reportaron que los niveles de CTX en mujeres premenopáusicas sanas es de 80 a 614 pg/ml, el cual está dentro del nivel de CTX que Marx y cols. determinaron como de alto riesgo para el BON, por lo que no estuvieron de acuerdo con el mencionado estudio al igual que Cardona y cols., los cuales en el 2009 opinaron que los niveles de CTX en el suero

sanguíneo carecía de valor predictivo del riesgo de padecer BON. (108, 112 y 121)

Bagan y cols. en el 2008 relacionaron los niveles de CTX con el número de lesiones por BON en 15 pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos intravenosos y encontraron que los niveles de CTX eran significativamente bajos; recomendaron la realización de más estudios con mayor número de pacientes para probar la utilidad de éste marcador de la resorción ósea. (10)

Kunchur y cols. en el 2009 realizaron un estudio en 348 pacientes, donde 222 habían sido referidos por extracciones, 15 presentaban BON y 113 eran pacientes sin extracciones ni BON; 215 tomaban bifosfonatos orales y 7 intravenosos. Sus resultados demostraron que todos los pacientes que tomaban bifosfonatos presentaban valores bajos pero variables de CTX; los pacientes con BON y que seguían tomando bifosfonatos tenían valores de 200 pg/ml o menos, por lo que ellos concluyen que los valores que pueden determinar que el paciente está en bajo riesgo de padecer BON es con valores de CTX superiores a los 200 pg/ml, el cual es mayor al recomendado por Marx y cols. (120)

Por su parte, Kwon y cols. en el 2009 realizaron un estudio en 18 pacientes que también tomaban Alendronato y Risedronato por un tiempo de 2 a 10 años; en 13 de los pacientes se produjo la aparición de BON después de realizar extracciones y sus valores de CTX demostraban que estaban en riesgo alto y moderado según el índice de Marx. Aunque éstos autores si encontraron correlación entre los bajos niveles de CTX y la aparición de BON, en su opinión no es concluyente que a niveles más bajos de CTX sean más severos los síntomas clínicos de la osteonecrosis y que todavía no se habían validado científica ni clínicamente las pruebas de CTX para ser usadas de rutina en la determinación de los niveles de riesgo del BON. A este respecto, la ADA (American Dental Association) en el 2008, a pesar de reconocer el valor del CTX para predecir y disminuir el riesgo de desarrollar BON, solicitó la realización de más estudios clínicos aleatorios bien controlados para poder realizar recomendaciones al respecto. <sup>(105 y 119)</sup>

Por último, Albornoz en el 2010 realizó un estudio en Venezuela a 32 pacientes, de los cuales 17 tomaban bifosfonatos orales por un período de tiempo de 1 a 7 años, 5 estaban bajo tratamiento con bifosfonatos intravenosos y 10 formaron parte del grupo control, los cuales no tenían historia de toma de

bifosfonatos; sus resultados fueron que los niveles de CTX en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos orales presentaron un promedio de 122,06 pg/ml, el valor promedio de CTX en los pacientes con toma de bifosfonatos intravenosos fué de 85,6 pg/ml y en el grupo control el valor promedio de CTX fué de 222,1 pg/ml. De los 17 pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos orales sólo 2 presentaron BON cuyo valor promedio de CTX fue de 98,5 pg/ml; asimismo la autora no pudo establecer una relación entre los valores del CTX y el periodo de tiempo de tratamiento, es decir, que no existió una tendencia que indicara que este valor aumente con el paso de los años. <sup>(82)</sup>

Por otro lado, Marx y cols. en el 2007 y Kunchur y cols. en el 2009, también determinaron que cuando se establece un período de descanso en la administración de bifosfonatos, que puede ser de 4 a 6 meses, se observaba una significativa mejora en los valores del CTX en cada uno de los pacientes, a razón de 26.4 pg/ml por mes, con lo cual se puede calcular por cuánto tiempo necesita el paciente descansar de la administración de bifosfonatos orales para que el remodelado óseo pueda recuperarse a niveles normales aunque sea parcialmente, y de esa forma ayudar al manejo del BON. Asimismo, Albornoz en el 2010, como parte de su estudio, realizó la suspensión por un

promedio de 4,7 meses de la toma de bifosfonatos orales en 7 de los 17 pacientes que formaban parte de su población con toma de bifosfonatos orales, y encontró que los niveles de CTX disminuían a razón de 20 pg/ml por mes. Estos hallazgos son de suma importancia ya que demuestran que el hueso puede recuperarse clínicamente y responder al descanso de éstos fármacos sin disminuir los beneficios de la terapia, aún cuando no sea de igual forma entre los bifosfonatos orales y los intravenosos, ya que éstos últimos al presentar una mayor acumulación ósea que los orales y al alterar a los precursores de osteoclastos en el hueso, impiden la recuperación de los osteoclastos para volver a iniciar de forma satisfactoria la resorción ósea. <sup>(82, 112, 119 y 120)</sup>

Reid en el 2006 propone que el Alendronato debe ser administrado preferiblemente por 10 años, ya que produce una mayor disminución del riesgo de fracturas, que si se descontinúa a los 5 años; sin embargo Kwon y cols. en el 2009 reporta que no existe evidencia de que se disminuyan los efectos del fármaco o que se desarrolle un aumento de la fragilidad ósea por descontinuar el fármaco a los 5 años. <sup>(78 y 119)</sup>

Por su parte, Zahrowski en el 2009 menciona que un descanso en la toma de bifosfonatos por 3 meses puede disminuir la concentración de la forma activa del fármaco en la sangre y en la superficie ósea alrededor de los dientes, y de esa forma se disminuyen los riesgos de osteonecrosis durante el tratamiento ortodóncico y se optimiza el movimiento dentario. Idealmente, el ortodoncista y el médico tratante de los pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos deben de hablar con éstos acerca de los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con los bifosfonatos según la severidad de la enfermedad, de los riesgos de la ortodoncia y del apropiado descanso del fármaco para optimizar el tratamiento ortodóncico y minimizar los efectos dentales adversos. <sup>(66)</sup>

Por último, aún cuando no existen reportes que relacionen el CTX con la ortodoncia es posible pensar que como esta prueba mide los niveles de resorción ósea, puede resultar de utilidad para los ortodoncistas, ya que les permitiría saber, en pacientes que hayan tomado o que tomen bifosfonatos en el momento que acuden a la consulta, cómo están los niveles de actividad osteoclástica; si éstos están cerca de los niveles de normalidad entonces el remodelado óseo se debería presentar de forma fisiológica, con lo cual no habrá riesgos de producir

osteonecrosis y también se verificaría que el movimiento dentario ortodóncico pueda producirse sin que exista la disminución de éste, propia en los pacientes bajo tratamientos con bifosfonatos.

## **5. Recomendaciones para el manejo ortodóncico de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos.**

Los procedimientos odontológicos que están relacionados con el hueso alveolar, como extracciones, cirugías periodontales y movimientos dentarios, son más susceptibles de producir efectos adversos en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos y a su vez son comúnmente incluidos en los planes de tratamientos ortodóncicos. Es por ésta razón que diferentes especialistas, tanto cirujanos como ortodoncista, han realizado diversas recomendaciones basados en sus trabajos de investigación, a fin de optimizar los tratamientos ortodóncicos mediante la disminución de los diferentes efectos adversos que los bifosfonatos pueden producir; dentro de las recomendaciones que se pueden indicar para el manejo ortodóncico de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos podemos establecer las siguientes:

- Marx y cols. en el 2007, Zahrowski en el 2007 y 2009 y Rodríguez en el 2009 y Harfin y Uribe en el 2010 reportan, que el incremento de la población adulta en la consulta ortodóncica exige que se incorporen nuevos elementos durante el interrogatorio que permitan registrar en la

historia clínica otras condiciones no propias de la población joven, como condiciones degenerativas y desequilibrios hormonales, osteoporosis, hipercalcemias, mieloma múltiple, cáncer de mamas, metástasis ósea, enfermedad de Paget, y todos los tratamientos farmacológicos bajo los que se encuentren los pacientes o los que recibieron previamente para controlar las condiciones mencionadas anteriormente durante los últimos 10 años; es importante conocer si se empleó algún tipo de bifosfonato, si su vía de administración fue oral o intravenoso, el tiempo de toma, la dosis y su indicación médica, ya que todos estos datos pueden orientar al ortodoncista sobre el grado de disminución del movimiento dentario, riesgo de presencia de BON, si se puede o no establecer un periodo de descanso, entre otros, y en base a estos datos, establecer las opciones de tratamiento. (80, 66, 104, 112 y 122)

Para el ortodoncista la historia clínica en mujeres menopáusicas debe estar dirigida a descartar el uso de bifosfonatos, lo cual no siempre es de fácil conocimiento porque frecuentemente los pacientes confunden la toma de calcio con los bifosfonatos. La clave para descartar el tipo de fármaco que está consumiendo es preguntarle la

frecuencia de ingesta del medicamento (si es semanal, cíclica o mensual estaríamos en presencia de un bifosfonato) y si la toma tiene unas indicaciones específicas como tomarlo de 30 a 60 minutos antes de las comidas, evitar alimentos ricos en calcio y antiácidos y evitar acostarse hasta 30 minutos después de la toma. <sup>(104)</sup>

- Una vez que se ha confirmado que el paciente ha estado o está bajo tratamiento con bifosfonatos, el ortodoncista debe ponerse en contacto con el médico tratante para discutir el plan de tratamiento ortodóncico propuesto, los riesgos esperados y la posibilidad de optimizar el tratamiento a través de un período de descanso en el uso del bifosfonato; juntos deben hablarle al paciente sobre la relación riesgo-beneficio del tratamiento ortodóncico y hacerle firmar un informe de consentimiento antes de iniciar el mismo; dicho informe deberá contener los riesgos potenciales de los movimientos dentarios o la posibilidad de desarrollar BON, entre otros aspectos. <sup>(66 y 94)</sup>
- Previo al inicio del tratamiento ortodóncico se podría indicar al paciente la realización de una prueba de CTX que le indique al ortodoncista los valores de la actividad

reabsortiva del mismo; aún cuando el CTX no es una prueba diagnóstica, con la utilización del índice de Marx, el clínico se puede orientar sobre los riesgos de que el paciente pueda sufrir osteonecrosis y el posible rango de movimiento dentario.

- Realizar una adecuada planificación del tratamiento en aquellos pacientes que estén bajo tratamiento con bifosfonatos, y para los que sea posible la realización de un tratamiento de ortodoncia. Se deben tener claras las limitaciones en cuanto a opciones de mecánicas de tratamiento, y de especial importancia, hacer del conocimiento del paciente los objetivos de tratamiento susceptibles o no de ser alcanzados.
- La planificación de la ortodoncia debe ser realizada en base al grado de riesgos para el paciente, así por ejemplo Graham en el 2006 recomienda no incluir en el tratamiento ortodóncico, a pacientes bajo terapia con bifosfonatos intravenosos, terapias invasivas con láser ó mecánicas que incluyan extracciones dentales o la utilización de microimplantes para brindar anclaje. Zahrowski en el 2007 recomienda que en pacientes con toma de bifosfonatos

intravenosos, para el momento de la consulta, se evite la realización del tratamiento ortodóncico dada la posible gran inhibición del movimiento dentario y el incremento en la liberación del fármaco inducido por el remodelado óseo que se estimula durante el tratamiento ortodóncico; así mismo recomienda, al igual que Rinchuse y cols. en el 2007, que en los casos de toma de bifosfonatos orales se deben minimizar o evitar las cirugías electivas, extracciones, minimizar el movimiento dentario ortodóncico, reducir las fuerzas aplicadas sobre los tejidos durante el tratamiento y durante la fase de retención y por último limitar las etapas del tratamiento a fin de evitar la posibilidad de tener que discontinuar el tratamiento tempranamente. <sup>(67, 77 80 y 94)</sup>

Por otro lado Mareque y cols. en el 2009, sugieren que los pacientes que han estado en tratamiento con bifosfonatos orales por menos de 3 años si se pueden someter a un tratamiento ortodóncico, pero si éste se va a prolongar por más de 3 años, entonces debería valorarse la suspensión de los bifosfonatos temporalmente por 3 meses antes de iniciar la terapia ortodóncica y continuar la toma del fármaco luego de terminada la misma. <sup>(109)</sup>

- No es recomendable realizar tratamientos de ortodoncia en pacientes que presenten alto riesgo de desarrollar BON.
- Para muchos pacientes no es adecuado un periodo de descanso en la toma de bifosfonatos, porque quizás durante el mismo el riesgo de fracturas es demasiado alto; por lo tanto el ortodoncista debe considerar no realizar el tratamiento o retrasar el inicio del mismo cuando esté indicada por ejemplo la realización de extracciones, hasta que los bifosfonatos puedan ser suspendidos o se pueda indicar una terapia alternativa. En aquellos casos donde si se pueda suspender la toma del bifosfonato, un periodo de 4 a 6 meses es el más recomendable, aunque se sugiere que se realice pruebas de CTX periódicas para corroborar que se mantiene una buena actividad ósea reabsortiva. <sup>(66 y 109)</sup>
- Durante el tratamiento ortodóncico es importante monitorear constantemente si aparecen signos clínicos o radiográficos que sugieran una disminución en la función del hueso alveolar o una toxicidad local temprana del fármaco. Dentro de los signos clínicos encontramos una

disminución del movimiento dentario mayor al esperado, aumento de la movilidad dentaria, compromiso de la furca en dientes posteriores, síntomas periodontales que no se resuelvan con tratamiento periodontal de rutina y dolor dentario (en pacientes con tratamientos de 2 a 3 años con bifosfonatos orales el diagnóstico diferencial del dolor dentario debe incluir a la osteonecrosis); el monitoreo radiográfico debe incluir la realización de radiografías cada 3 ó 4 meses que permitan observar si hay cambios escleróticos o radiolúcidos en el hueso alveolar y un espacio del ligamento periodontal difuso o ensanchado excesivamente. Si existe la presencia positiva de alguno de éstos signos, el tratamiento ortodóncico debe suspenderse aun cuando los objetivos del tratamiento no se hubiesen logrado. <sup>(66 y 80)</sup>

- Se debe educar al paciente sobre la importancia de mantener una excelente higiene bucal, además de realizar controles periodontales y odontológicos cada 3 ó 4 meses para reducir el riesgo de infecciones dentarias o periodontales y para que el paciente notifique cualquier dolor o inflamación que sienta. <sup>(75, 71 y 111)</sup>

- Se recomienda el uso de estrategias de tratamiento ortodóncico que incluyan fuerzas ligeras con arcos livianos, uso de tubos en los molares y evitar el uso de bandas para disminuir el riesgo de alteraciones periodontales; uso de sistemas de brackets autoligados que minimizan la fricción (con lo que se lograrían tratamientos más rápidos y acumulan menos placa dentaria); utilizar ligadura metálica para ligar los arcos con sistemas de brackets convencionales para lograr el mismo fin; utilización de técnicas como el Invisaling® o el Clear Aligner que utilizan láminas termoplásticas sin apoyo en mucosa para realizar movimientos ligeros; realizar desgastes interproximales en aquellos casos con apiñamiento, a fin de evitar la realización de exodoncias; y por último debe evitarse la utilización de dispositivos como botones de Nance, arcos linguales, rejillas, expansores, etc, que por tener apoyo en las mucosas bucales pueden aumentar el riesgo de producir ulceraciones y la posible exposición de hueso.
- Una vez finalizado el tratamiento, la retención debe ser totalmente pasiva y sin apoyo en la mucosa bucal. <sup>(94 y 105)</sup>

Se recomienda la utilización de retenedores fijos (con la previa advertencia de que el paciente debe mantener los controles periódicos de tartrectomías cada 3 ó 4 meses) o retenedores removibles tipo Essix sin apoyo en las mucosas; debe evitarse el uso de retenedores con placas acrílicas ya que éstas aumentan el riesgo de producir presión sobre los tejidos blandos y con ello aumentar el riesgo de producir BON.

### **III. Discusión**

El tejido óseo contiene el 99% del calcio del organismo y el 90% del fosfato orgánico, es altamente especializado porque cumple con funciones estructurales bien definidas y es dinámico, ya que el remodelado óseo es un proceso continuo a lo largo de la vida, que constituye una respuesta fisiológica ante las demandas integradas de los metabolismos del calcio y el fósforo

y de las cargas mecánicas que actúan sobre el esqueleto y en específico sobre el hueso alveolar, éste último de gran interés para el ortodoncista. (4, 10, 15, 16, 17 y 56)

El remodelado óseo está constituido por los procesos de aposición y resorción, los cuales se llevan a cabo por medio de la acción sucesiva y coordinada de osteoclastos y osteoblastos sobre una misma superficie ósea; la acción coordinada de éstas células óseas se logra a través de un sistema de comunicación paracrino, conocido como el sistema OPG/RANKL/RANK, el cual es el mediador final de la osteoclastogénesis. (4, 10 y 16)

Cuando se aplica una fuerza ortodóncica, se crea una respuesta biomecánica adaptativa que incluye diferentes reacciones en el ligamento periodontal y en las células del hueso alveolar, las cuales transforman las cargas mecánicas en eventos moleculares que producen finalmente un movimiento dentario ortodóncico. (20 y 22)

A lo largo de los años se han propuesto diferentes teorías que buscan explicar los fundamentos biológicos del movimiento dentario ortodóncico, así vemos como Sandstedt en 1904, Oppenheim en 1911 y Schwarz en 1932 postulan la teoría de la

Presión–Tensión, en donde se sostiene que al momento de aplicar una fuerza ortodóncica se crean áreas de aposición en el lado de tensión y áreas de resorción en el lado de presión; sin embargo Baumrind en 1969 señala que la teoría de Presión–Tensión tiene una falla conceptual y propone la teoría de la Flexión Ósea, la cual complementa los estudios de Bassett y Becker en 1964, Epker y Frost en 1965, Zengo y cols. en 1974 y Pollack y cols. en 1984, esta teoría afirma que el hueso tiene la capacidad de flexionarse ante la aplicación de una fuerza ortodóncica, y posterior a ello se produce un remodelado óseo acelerado mientras el hueso se mantenga flexionado, ya que se producen áreas cóncavas con aposición ósea y áreas convexas con resorción ósea. Ésta teoría se ve complementada por la propuesta de Bassett y Becker en 1964, Gillooly en 1968, Zengo y cols. en 1974, Davidovitch en 1980 y Borgens en 1984, los cuales sostienen que la aplicación de fuerzas mecánicas genera potenciales eléctricos en los tejidos óseos de tal manera que en las zonas cóncavas de los huesos tratados ortodóncicamente, se observaba una electronegatividad que favorecía la actividad osteoblástica; mientras que en las áreas convexas, se evidenció una electropositividad o electroneutralidad que favorecía la actividad osteoclástica, dando lugar así a la teoría de las Señales Bioeléctricas. Por su parte, Bien en 1966 propone la

teoría del Fluido dinámico que sostiene que el remodelado óseo del hueso alveolar es el producto de la transmisión de las fuerzas por el fluido intersticial, desde el ligamento periodontal hasta el hueso. (20, 22, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 43 y 45)

Ninguna de las teorías antes mencionadas provee evidencia conclusiva sobre la naturaleza del movimiento dentario ortodóncico, sin embargo todas tienen un proceso en común que es el remodelado óseo del hueso alveolar como respuesta a la aplicación de fuerzas ortodóncicas; Mostafa y cols. en 1983, sugirieron que el proceso inflamatorio debía ser en parte el responsable del reclutamiento celular y el remodelado óseo que se observa en las áreas donde se ha aplicado una fuerza, lo cual forma parte del modelo actual del movimiento dentario ortodóncico que describen Krishnan y Davidovitch en el 2006. (20 y 35)

Lo anteriormente expuesto tiene gran importancia para el ortodoncista, puesto que cualquier fármaco, como los bifosfonatos, que tenga como mecanismo de acción la alteración de la función de las células óseas puede producir trastornos en el proceso del remodelado óseo y con ello modificar el movimiento dentario ortodóncico.

Los bifosfonatos son fármacos que actúan como un regulador de la calcificación fisiológica y como inhibidor de las calcificaciones patológicas, ya que tienen una alta afinidad por los iones de calcio que se encuentran en las superficies con alto remodelado óseo. Su mecanismo de acción comprende una acción tisular, donde Zahrowski en el 2009 reporta que una vez que el bifosfonato es incorporado al hueso como un fármaco inactivo, éste es liberado lentamente como un fármaco activo durante el remodelado óseo normal y este proceso es el que determina la vida media de los diferentes bifosfonatos; tiene una acción antirreabsortiva, ya que altera las funciones de los osteoclastos e induce su apoptosis y actúan sobre los osteoblastos al estimularlos para que inhiban la formación osteoclástica; y por último tiene una acción antiangiogénica, al respecto, Allen y Burr en el 2009, reportaron que el flujo sanguíneo en los tejidos es directamente proporcional a la actividad metabólica; este hecho explica por qué los bifosfonatos pueden disminuir el flujo sanguíneo, ya que la supresión del remodelado óseo trae consigo una disminución de las demandas metabólicas que conllevan a un remodelado vascular donde los vasos sanguíneos esqueléticos se hacen más pequeños y por lo

tanto disminuye el flujo sanguíneo. (2, 3, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 80, 83, 84 y 85)

Dado que la resorción ósea es indispensable para que se de el movimiento dentario ortodóncico (MDO), Liu y cols. en el 2004, Zahrowski y Gameiro y cols. en el 2007, Fuyimura y cols., Karras y cols. y Bartzela y cols. en el 2009, reportaron que los bifosfonatos inducen una disminución dosis dependiente del MDO, sin importar que la ruta de administración del mismo sea oral o intravenosa. (80, 81, 92, 93, 94, 95 y 96)

Asimismo, autores como Igarashi y cols. en 1994, Tae-Weon y cols. en 1999, Lee y cols. en el 2001 y Uribe y Otero en el 2010 reportaron que los bifosfonatos disminuían, en pacientes bajo tratamientos ortodóncicos, la recidiva del MDO por el efecto inhibitorio de la función resortiva de los osteoclastos, con lo cual los bifosfonatos podían ser útiles para aumentar el control del anclaje y reducir recidivas. (64, 97, 98, 100, 101 y 102)

Sobre éste último punto es importante destacar que en pacientes que están bajo tratamiento con bifosfonatos el control del anclaje será más eficiente pero sin embargo no se puede pensar que la toma de bifosfonatos puede ser una posibilidad

farmacológica futura para el ortodoncista en su planificación del anclaje, como lo sugieren Uribe y Otero en el 2010. <sup>(102)</sup>

Por otro lado, uno de los efectos adversos bucales y de mayor riesgo producido por los bifosfonatos es la llamada osteonecrosis relacionada con los bifosfonatos (BON), cuya aparición está íntimamente relacionada por una parte con el efecto inhibitorio que produce este fármaco para que los tejidos blandos puedan cicatrizar cuando se realizan intervenciones dentales como exodoncias o cuando existe enfermedad periodontal, entre otras; de igual forma se ha relacionado la aparición de BON con el tipo de bifosfonato que tome el paciente, ya que los de tipo intravenoso tienen una mayor incidencia que los orales. <sup>(69, 71, 80, 83, 105, 107, 109, 113, 114, 118 y 119)</sup>

Aún cuando en la literatura no se han reportado casos de BON causados por tratamientos ortodóncicos, es importante aclarar que los pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos que tienen un alto riesgo de sufrir osteonecrosis no son aptos para ser tratados ortodóncicamente, ya que la alta variabilidad individual que presentan los factores de riesgo del BON hacen que sea casi imposible determinar que el tratamiento ortodóncico no va a inducir su aparición.

En la actualidad existe una prueba que es capaz de medir en sangre la cantidad de resorción osteoclástica, la cual es conocida como CTX (telopéptido C-terminal de enlace cruzado de colágeno tipo I). Marx y cols. en el 2007 establecieron unos niveles de riesgo de sufrir BON según los valores del CTX: valores de CTX menores a 100 pg/ml estaban asociados con un alto riesgo de padecer BON, valores de 100 a 150 pg/ml están asociados con riesgo moderado y valores por encima de 150 pg/ml representan un riesgo mínimo; sin embargo Bagan y cols. en el 2008, Silverman y Landesberg, Cardona y cols. y Kunchur y cols. en el 2009 reportaron que todos los pacientes que tomaban bifosfonatos presentaban valores bajos pero variables de CTX, por lo que no apoyaron los niveles de riesgo reportados por Marx y cols. y recomendaron, junto con la ADA, realizar más estudios clínicos al respecto. (10, 66, 105, 108, 112, 119, 120 y 121)

Asimismo, Marx y cols. en el 2007 y Kunchur y cols. en el 2009, también determinaron que cuando se establece un período de descanso en la administración de bifosfonatos, que puede ser de 4 a 6 meses, se observaba una significativa mejora en los valores del CTX en cada uno de los pacientes, a razón de 26.4

pg/ml por mes; Albornoz en el 2010 determinó que la disminución de los valores del CTX era de 20 pg/ml por mes. (82, 102, 119 y 120)

Aún cuando no existen reportes que relacionen el CTX con la ortodoncia, es posible que éste sea de utilidad para orientar al ortodoncista sobre el nivel de la actividad osteoclástica; si éstos están cerca de los niveles de normalidad entonces el remodelado óseo se debería presentar de forma fisiológica, con lo cual habrá menos riesgos de producir osteonecrosis y también se verificaría que el movimiento dentario ortodóncico pueda producirse sin que exista la disminución de éste, propia en los pacientes bajo tratamientos con bifosfonatos.

#### **IV. Conclusiones**

- El metabolismo del calcio y el fósforo requiere que estos minerales, sean transportados de la sangre al hueso, al riñón y al tracto gastrointestinal, y viceversa, lo cual supone la interacción coordinada de 3 órganos (hueso, riñón e intestino), de 3 hormonas (hormona Paratiroidea, Calcitonina y Vitamina D) y de un factor proteico como las Fosfatonas.

- Los osteoblastos y los osteoclastos presentan una comunicación paracrina a través del sistema OPG/RANKL/RANK que les permite establecer un acoplamiento entre resorción y aposición ósea, lo cual es la base del remodelado óseo.
- Existen diferentes teorías que tratan de explicar la naturaleza del mecanismo biológico del movimiento dentario ortodóncico, pero todas ellas tienen como punto en común que dicho movimiento se caracteriza por la generación de un remodelado en el ligamento periodontal, hueso alveolar y encía como respuesta a la aplicación de fuerzas ortodóncicas.
- Los bifosfonatos son fármacos con una alta afinidad ósea, que regulan la calcificación fisiológica e inhiben el remodelado óseo y que tienen 2 rutas de administración, oral e intravenosa. Actualmente, el Alendronato es uno de los fármacos de mayor prescripción entre la población adulta.
- El tratamiento ortodóncico se ve afectado por los mecanismos de acción de los bifosfonatos; su acción

antiresortiva condiciona una disminución, y en algunos casos inhibición, del MDO; la acción antiangiogénica refuerza esta situación ya que la disminución en el flujo sanguíneo impide que las células como macrófagos u osteoclastos alcancen las áreas hialinizadas y con ello el MDO se reduce.

- Se recomienda el uso de tratamientos ortodóncicos con fuerzas ligeras, sistema de brackets que acumulen poca placa dentaria y retenedores fijos o tipo Essix.
- Es importante destacar que el ortodoncista debe realizar una historia clínica exhaustiva en pacientes adultos, que le permita saber con exactitud los tipos de fármacos que han sido y son ingeridos por los mismos y donde se hagan preguntas específicas sobre los bisfosfonatos; realizar una adecuada planificación del tratamiento en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos, teniendo claras las limitaciones y riesgos del uso de los mismos para que de esa forma se le brinde al paciente una atención ortodóncica que no cause perjuicios a su estado de salud sino más bien que le ofrezca un tratamiento que mejore su función y estética dentaria.

## **V. Referencias**

1. Banco de pacientes del Postgrado de Ortodoncia de la Universidad Central de Venezuela. Periodo 2000-2009.

2. González J. Flórez J. Farmacología del calcio y del fósforo, y de su relación. En: Flórez J, Armijo J, De Diavilla A. Farmacología Humana. 4<sup>ta</sup> ed. España: Masson, 2003: 991-01.
3. Lozano-Tonkin C. Farmacología del calcio y del hueso. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18<sup>va</sup> ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2009: 693-03.
4. Tesis mimeográfica de la cátedra de Fisiología Humana. Facultad de Medicina, 2005.
5. Prieto S. Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Tresguerres J, Aguilar E. Cachofeiro M, Cardinali D, Gill P, Lahera V, et al. Fisiología Humana. 7<sup>ma</sup> ed. España: Mc Graw Hill Interamericana, 1999.
6. Guyton A, Hall J. Guyton. Hall. Tratado de fisiología médica. 9<sup>na</sup> ed. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana, 1997.
7. Marcus R. Fármacos que afectan la calcificación y el recambio óseo. En: Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A.

Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol II, 10<sup>ma</sup> ed. México: Mc Graw Hill, 2003: 1735-60.

8. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong. Fisiología Médica, 23<sup>ra</sup> ed. China: Mc Graw Hill Interamericana, 2010.

9. Constanzo L. Fisiología. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2000.

10. Arias P. Metabolismo fosfocálcico. En: Dvorkin M, Cardinali D, Lermoli R. Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14<sup>va</sup> ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2010: 781-02

11. MacLaughlin M. Berardi C. Metabolismo del potasio, calcio, magnesio y fósforo. En: Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol II, 10<sup>ma</sup> ed. México: Mc Graw Hill, 2003: 515-29.

12. [www.teknon.es](http://www.teknon.es).

13. [www.iguanasudea.blogspot.com](http://www.iguanasudea.blogspot.com).

14. Fox S. Fisiología humana. 7<sup>ma</sup> ed. España: Mc Graw Hill Interamericana, 2004.
15. Meghji S. Bone remodelling. Br Dent J 1992, 172: 235-42.
16. Prieto S. Fisiología del hueso. En: Tresguerres J, Aguilar E. Cachofeiro M, Cardinali D, Gill P, Lahera V, et al. Fisiología Humana. 7<sup>ma</sup> ed. España: Mc Graw Hill Interamericana, 1999.
17. Latarjet M, Ruiz A. Anatomía Humana. 3<sup>ra</sup> ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1995.
18. [www.bifi.com.es](http://www.bifi.com.es).
19. [www.zsalud.com](http://www.zsalud.com).
20. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular and tissue-level reactions to orthodontic force. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006, 129: 469e.1-469e.32.

21. Montenegro S, Pedroza N, Vargas S, Ramos M. Metabolismo óseo: actualización. Revista de Postgrado de la Cátedra de Medicina 2002 Jul; (117): 18-21.
  
22. Masella R, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006, 129: 458-68.
  
23. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. Endocr Rev 1996; 17: 308-32.
  
24. Kurihara S, Enlow D. An electron microscopic study of attachments between periodontal fibers and bone during alveolar remodeling. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1980 May; 77(5): 517-31.
  
25. Shakespeare W, Ynag M, Bohacek R, Cerasoli F, Stebbins K, Sundaramoorthi R, et al. Structure-based design of an osteoclast-selective, nonpeptide Src homology 2 inhibitor with in vivo antiresorptive activity. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 August, 97(17): 9373-78.

26. Davidovitch Z, Nicolay O, Ngan P, Shanfeld J. Neurotransmisores, citokinas y control de la remodelación del hueso alveolar en Ortodoncia. Clin odontol Nort Am 1988, 3: 431-57.
27. Valenzuela V, Pavic J. Respuesta dentaria a los movimientos ortodóncicos. Actualización de conceptos. Rev Dent Chile 1993, 84(2): 85-92.
28. Toms SR, Lemons JE, Bartolucci AA, Eberhrdt AW. Nonlinear stress – strain behavior of periodontal ligament under orthodontic loading. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002, 122: 174-9.
29. Proffit WR, Fields HW, editors. Contemporary orthodontics, 3<sup>ra</sup> ed. St Louis: Mosby, 2000.
30. Sandstedt C. Einigebeiträge zur theorie der zahnregulierung. Nord Tandlaeg Tidsskr 1904, 5: 236-56.
31. Oppenheim A. Tissue change, particulary of the bone, incident to tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1911, 3: 57-67.

32. Schwarz AM. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod* 1932, 18: 331-52.
33. Baumrind S. A reconsideration of the propriety of the "pressure-tension" hypothesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1969, 55(1): 12-22.
34. Guercio E. Biología del movimiento dentario ortodóntico. *Acta Odontológica Venezolana* 2001, 39(1): 1-8.
35. Mostafa Y, Weeks-Dybvig, Osdobi P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1983, 83(3): 245-50.
36. Solano A. Las leyes de la ortopedia. *Rev Col de Or Tra* 2006 Dic, 20 (4): 115-118.
37. Epker B, Frost M. Correlation of bone resorption and formation with the physical behavior of loaded bone. *J Dent Res* 1965, 44 (1): 33-45.

38. Bassett C, Pawluk R, Becker R. Effects of electric currents on bone *in vivo*. *Nature* 1964 Nov, 204: 652-54.
39. Zengo A, Bassett C, Pawluk R, Prountzos G. *In vivo* bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1974, 66 (2): 130-39.
40. Pollack SR, Salzstein R, Pienkowski D. The electric double layer in bone and its influence on stress generated potentials. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 (suppl): S77-81.
41. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1999, 69: 151-8.
42. Gilloly C, Hosley R, Rodney J, Jewett D. Electroic potentials recorded from mandibular alveolar bone as a result of force applied to the tooth. *Am J Orthod* 1968 Sep, 54 (9): 649-54.
43. Davidovitch Z, Finkelson M, Steigman S, Shanfeld J, Motgomery P, Korostoff E. Electric current, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. I. The effect of electric current on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod* 1980 Jau, 77 (1): 14-32.

44. Davidovitch Z, Finkelson M, Steigman S, Shanfeld J, Montgomery P, Korostoff E. Electric current, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels combined force and electric current. *Am J Orthod* 1980 Jan, 77 (1): 33-47.
45. Bien S. Fluid dynamic mechanism wich regulate tooth movement. *Adv Oral Biol* 1996, 2: 173-01.
46. Von Bölt M, Maltha JC, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM. Change in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low forces in beagle dogs. *Angle Orthod* 2004, 74: 16-25.
47. Von Bölt M, Maltha JC, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM. Focal Hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004, 125: 615-23.
48. Pocok G, Richards C. *Fisiología Humana*. 2<sup>da</sup> ed. España: Masson, 2005.

49. Roberts WE, Ferguson DJ. Cell kinetics of periodontal ligament. En: Norton LA, Burston CJ, editors. Biology of tooth movement. Boca Raton florida: CRC Press, 1995.
50. Bonzal CB, Fiol JA, Ubios AM. Early osteocyte response to bone resorption stimuli. *Acta Odontol Latinoam* 2001, 14: 24-9.
51. Gluhak-Heinrich J, Ye L, Bonwald LF, Feng JQ, McDougall M, Harris SE. Mechanical loading stimulates dentin matrix protein 1 (DMP1) expression in osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 807-17.
52. Kurihara S, Enlow D. A histoquimical and electron microscopic study of a adhesive type of collagen attachment on resortive surface of alveolar bone. *Am J Orthod* 1980 May, 77(5): 532-46.
53. Verna C, Dalstra M, Lee TC, Cattaneo PM, Melsen B. Microcracks in the alveolar bone following orthodontics tooth movement: a morphological and morphometric study. *Eur J Orthod* 2004, 26: 459-67.

54. Roberts W, Huja S, Roberts JA. Bone modeling-biomechanics, molecular mechanisms and clinical perspective. *Semin Orthod* 2004, 10: 123-61.
55. Pavlin D, Gluhak-Heinrich J. Effect of mechanical loading on periodontal cells. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001, 12: 414-24.
56. Guercio E. Alteración del metabolismo óseo y su relación con el tratamiento ortodóntico en el paciente osteoporótico. *Acta Odontológica Venezolana* 2000, 38 (3).
57. Kale S, kocadereti I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontics tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004, 125: 607-14.
58. Gurton AU, Akin E, Sagdic H. Effect of PGI2 y TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2004, 74: 526-32.
59. Sandy J, Farndale R, Meikle M. Recent advances in understanding mechanically induce bone remodeling and their

relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993 Mar, 103(3): 212-22.

60. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvic P, Bakhiet M. CD40-CD40L expression during orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod* 2004, 74: 100-5.

61. Kanzai H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2004, 83: 920-5.

62. Safadi FF, Smock SL, Kanaan RA, Selim AH, Odgren PR. Expression of connective tissue growth factor in bone- its role in osteoblasts proliferation and differentiation in vitro and bone formation in vivo. *J Cell Physiol* 2003, 196: 51-62.

63. Yashamiro T, Funkunaga T, Kobashi N, Kamioka H, Nakanishi T, Taquigawa M. Mechanical stimulation induces CTGF expression in rat osteocytes, *J Dent Rest* 2001, 80: 461-5.

64. Villoria C. Efectos del bifosfonato sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. Revisión de la literature. *Acta Odontológica Venezolana* 2003, 42 (1).

65. Ruggiero S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67: 13-18.
66. Zahrowski J. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonate for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009, 135: 361-74.
67. Adrover M, Juste J, Tuset M, Codina C, Ribas J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm Hosp* 2000, 24 (2): 74-82.
68. Martins M. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas. Tesis de Doctorado. Facultad de Odontología de Bauru: Universidad de São Paulo, 2004.
69. Goytia R, Salama A, Khanuja H. Bisphosphonate and osteonecrosis: potential treatment or serious complication?. *Orthop Clin N Am* 2009, 40: 223-34.

70. Torres V, Rodríguez M, Sosa R. Bifosfonatos e implantes dentales: revisión de la literatura y reporte de caso. Revista Venezolana de Investigación Odontológica 2007, 7 (2): 88-102.
71. Cedeño JA. Osteonecrosis avascular inducida por bifosfonatos. Trabajo presentado a los fines de ascender en el Escalafón Universitario. Facultad de Odontología: Universidad Central de Venezuela, 2008.
72. Rogers M, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonate. Cancer Supplement 2000 Jun, 88 (12): 2961-78.
73. Bertram G. Farmacología básica y clínica. 8<sup>va</sup> ed. Mexico: El Manual Moderno, 2002.
74. Migliorati C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M, Woo S. Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2005, 136: 1658-68.

75. Ponte N, Fresco R, Aguirre J, Urizar A. Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006, 11: E396-400.
76. [www.answer.com](http://www.answer.com).
77. Graham J. Bisphosphonate and orthodontics: clinical implications. JCO 2006. XL (7): 425-28.
78. Reid I. Emerging issues with bisphosphonate. Rheum Dis Clin N Am 2006, 32: 691-702.
79. Fantasia J. Bisphosphonates. What the dentist needs to know: practical considerations. J Oral Maxillofac Surg 2009, 67 (suppl 1):53-60.
80. Zharowski J. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007, 131: 311-20.
81. Karras J, Miller J, Hodges J, Beyer J, Larson B. Effect of Alendronate on orthodontic tooth movement in rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2009, 136: 843-7.

82. Albornoz E. Evaluación del Test C-telopeptido (CTX) para determinar la relación con el riesgo de osteonecrosis avascular inducido por bisfosfonatos. Tesis de Grado. Facultad de Odontología: Universidad Central de Venezuela, 2010.
83. Allen M, Burr D. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67 (suppl 1): 61-70.
84. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H y Thompson DD. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991, 88: 2095-105.
85. Masarachia P, Weinreb M, Balena R y Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996, 19: 281-90.
86. Iglesias A, Yáñez R, Solano E, Torres D, González M. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J Dent* 2010, 38: 603-11.

87. Selander K, Lehenkari P y Vaananen HK. The effects of bisphosphonate on the resorption cycle of isolated osteoclast. *Calcif Tissue Int* 1994, 55: 368-75.
88. Owens JM, Fuller K, Chambers TJ. Osteoclast activation: potent inhibition by the bisphosphonate alendronate through a nonresortive mechanism. *J Cell Physiol* 1997, 172: 79-86.
89. Van Beek E, Löwik C, Papapoulos S. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonate on osteoclast precursors. *Bone* 2002, 30 (1): 64-70.
90. Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, Serra M. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 1998, 63: 230-35.
91. Boonekamp PM, van der Wee-Plas LJA, van Wijk-van Lennep MLL, Thesing CW, Bijvoet OLM. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner* 1986, 1: 27-39.

92. Liu L, Karou I, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H y Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontics tooth movements and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004, 26: 469-73.
93. Gameiro G, Pereira J, Magnani M, Nover D. The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *J Clin Orthod* 2007 Feb, 41 (2): 73-8.
94. Rinchuse D, Sosovicka M, Robinson J, Pedleton R. Orthodontic traetment of patien using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007, 131: 321-6.
95. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonate on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009, 31 (6): 572-77.
96. Bartzela T, Túrp J, Mostchall E, Maltha J. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systemic literatúra review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009, 135: 16-26.

97. Kim T, Yshida Y, Yokoya K, Sasaki T. An ultrastructural study of the effect of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molar. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999, 115: 645-53.
98. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod* 2001, 71: 265-73.
99. Uribe G. Ortodoncia: teoría y clínica. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005.
100. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994, 106: 279-89.
101. Otero L, Uribe G. Fuerza y movimiento dental. En: Uribe G. Ortodoncia: teoría y clínica. 2<sup>da</sup> ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2010.

102. Uribe G. Análisis mecánico del anclaje. En: Uribe G. Ortodoncia: teoría y clínica. 2<sup>da</sup> ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2010.

103. Mycek M, Harley Z, Champt P. Pharmacology. 2<sup>da</sup> ed. Estados Unidos: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

104. Rodríguez L, Rodríguez A. Tratamiento ortodóntico en mujeres post-menopáusicas: influencias farmacológicas. Rev Ven Ort 2009, 26 (1 y 2): 17-20.

105. Gestión dental de pacientes sometidos a terapia oral con bisfosfonatos: recomendaciones del panel de expertos. Informe del Concejo de asuntos científicos, 2008. [en línea].; citado en Enero de 2010. Disponible en: [www.ada.org.com](http://www.ada.org.com)

106. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induce avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003, 61:1123-31.

107. Ruggiero SL, Menhrota B, Rpsenberg TJ y cols.. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of

bisphosphonates: A review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004, 62:527-34.

108. Silverman S, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonate: a critical review. Am J Med 2009, 122: S33-S45.

109. Mareque J, García J, Rubio J. Bifosfonatos y ortodoncia. Rev Esp Ortod 2009, 39: 213-20.

110. Osteonecrosis of the jaw, 2006. [en línea]: citado en Enero de 2010. Disponible en: [www.ada.org.com](http://www.ada.org.com)

111. Expert panel recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw: Jun 2004. [en línea]; citado en Enero de 2010. Disponible en: [www.ada.org.com](http://www.ada.org.com)

112. Marx R, Cillo J, Ulloa J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using Serum CTX testing, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007, 65: 2397-10.

113. Lam J, Pearson N, Giudice M, McLeod D. Bisphosphonate-induced osteonecrosis: fact or fracture. *Canadian Pharmacists Journal* 2009, 142 (1): 36-40.

114. Dodson T, Assael L, Landesberg R, Marx R, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws- 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 (suppl 1), 67: 2-12.

115. Assael L. Oral bisphosphonates as a cause of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risk and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 (suppl 1), 67: 35-43.

116. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff A, Schubert M, Huryn J, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006 Ene, 2 (1): 7-14.

117. Dodson T. Intravenous bisphosphonate therapy and Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 (suppl 1), 67: 44-52.

118. Bamias A, Kastritis E, Bamia C y cols.. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonate: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005, 23(34): 8580-7.

119. Kwon Y, Ohe J, Yoo J, Walter C. Correlation between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of type I Collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009, 67: 2644-48.

120. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide test in prevention and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 2009, 67: 1167-73.

121. Cardona F, Bagán J, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, Vidán F. Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. Actualización y puesta al día. An Sist Sanit Navar 2009, 32 (3): 423-37.

122. Harfin J, Uribe G. Ortodoncia en adultos. En: Uribe G. Ortodoncia: teoría y clínica. 2<sup>da</sup> ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2010.

