



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTO FISIOLÓGICO DEL ESTRÉS PSICOLÓGICO
SOBRE EL MOVIMIENTO DENTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

TANIA FABIOLA BESNIER OVANDO

TUTORA: CD. FABIOLA TRUJILLO ESTEVES

ASESOR: CD. JAVIER ALEJANDRO ROMERO GUIZAR

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mi universidad :

Por darme la oportunidad de ser uno de los miembros de la mayor casa de estudios en Latinoamérica llenándome de orgullo y satisfacción.

A mis padres: Jesús y Gloria :

Por su paciencia, esfuerzos y su valiosa ayuda para lograr mis metas en la vida.

A mi abuelita y tía María de Jesús :

Por sus consejos y cuidados.

Gracias a la CD Fabiola Esteves Trujillo:

Por compartir conmigo su valioso tiempo y brindarme sus conocimientos y experiencias para culminar este trabajo.

Asimismo, quiero destacar que ha sido una persona muy especial, yo diría excepcional, ya que con su trabajo, ejemplo, dedicación y honestidad, a sabido impulsarme y transmitirme todo lo bueno que tiene, no solo como profesionalista sino como ser humano.

Agradezco a DC Javier Alejandro Romero Guizar:

Por sus asesorías en este trabajo y compartir grandes momentos durante mi estancia en la universidad

Índice

Introducción.....	5
Objetivos.....	6
Propósito.....	6

Capítulo 1

1.1. Antecedentes históricos.....	7
1.2 Generalidades.....	10
1.3 Estrés.....	11
1.4 Reacciones biológicas del estrés.....	13

Capítulo 2

Fisiología del estrés.

2.1 Vía hipotálamo pituitaria adrenal.....	17
2.2 Importancia del cortisol para resistir el estrés y la inflamación.....	19
2.3 Inflamación.....	19
2.4 Efectos preventivos del cortisol en el movimiento dental.....	21
2.5 Sistema inmunitario y el estrés.....	22

Capítulo 3

Movimiento dentario.

3.1 Elementos celulares en el aparato de inserción.....	27
3.2 Mecanismos de acción que permiten la respuesta celular.....	35
3.3 Teoría del flujo sanguíneo.....	36
3.4 Área de presión.....	36
3.5 Hialinización.....	38
3.6 Área de tensión.....	39
3.7 Teoría de la oclusión vascular.....	44
3.8 Teoría de la biología celular.....	44
3.9 Mediadores químicos que participan en el movimiento dental.....	45
3.10 Vías de activación celular.....	52

Capítulo 4

Efecto de los glucocorticoides.

4.1 Efecto de los glucocorticoides en los mensajeros químicos durante el movimiento dental.....	59
4.2 Efecto de los glucocorticoides a nivel óseo.....	60
4.3 Otros efectos de los glucocorticoides.....	61
4.4 Mecanismos celulares inducidos por glucocorticoides.....	62
4.5 Efectos de los glucocorticoides sobre la resorción ósea.....	62
4.6 Acción directa de los glucocorticoides sobre los osteoblastos.....	64

4.7 Efectos sobre la proliferación celular.....	65
4.8 Efectos sobre los precursores osteoblasticos.....	67
4.9 Efectos sobre la apoptosis.....	68
4.10 Efectos sobre la función celular: síntesis proteica.....	69
4.11 Efectos sobre la síntesis de osteocalcina.....	71
4.12 Acción indirecta de los glucocorticoides sobre los osteoblastos.....	72

Capítulo 5

Fisiología del movimiento dental

5.1 Respuesta del hueso en estrés agudo y crónico.....	82
--	----

Conclusiones.....	85
-------------------	----

Fuentes de información.....	86
-----------------------------	----

INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica se realizó para analizar la influencia que tiene el estrés psicológico durante el movimiento dental.

En el proceso del movimiento dental se llevan a cabo varios mecanismos biológicos, los cuales pueden estar regulados por factores sistémicos que afectan la vida cotidiana del individuo; aumentando o disminuyendo el movimiento dental, de acuerdo a la fase de estrés en la que se encuentra la persona.

Estos mecanismos influyen a nivel del sistema inmunológico a través del sistema endocrino y neuronal, desempeñando un papel muy importante en el remodelado óseo, inhibiendo ciertos mecanismos naturales que se desarrollan durante el movimiento dental.

OBJETIVO:

Establecer cuales son los mecanismos mediante los cuales el estrés influye durante el tratamiento de ortodoncia.

PROPÓSITO:

Entender como influye la respuesta fisiológica normal del estrés en la remodelación ósea durante el tratamiento de ortodoncia.

CAPÍTULO 1

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Siglo XIX. Claude Bernard, filósofo francés, sugirió que los cambios externos en el ambiente pueden perturbar el organismo, y que este con el fin de mantener el propio equilibrio frente a los cambios alcanzara la estabilidad de su medio interno. Este parece ser uno de los primeros reconocimientos de las consecuencias tensionales de disfunción, provocadas por el rompimiento del equilibrio en el organismo, o sea, de someterlo al estrés.

En la década de los años veinte, Walter Cannon, fisiólogo estadounidense, acuñó el término homeostasis para denotar el "*mantenimiento*" del medio interno, su investigación se enfocó hacia las reacciones específicas esenciales para mantener el equilibrio interno en situaciones de emergencia se enfrentaba en realidad a lo que en un futuro sería el concepto actual de estrés. Cannon en uno de sus estudios adoptó el término de stress (estrés) y se refirió a los niveles físicos de estrés los cuales definió como aquellos que podrían provocar un debilitamiento de los mecanismos homeostáticos (viene del griego home, similar semejante y stasis, posición estabilidad). ¹

El concepto actual de ESTRÉS se remonta a 1930, durante el cual Hans Selye austriaco de 20 años de edad, estudiante de segundo año de medicina en la Universidad de Praga, observó que todos los enfermos a quienes estudiaba, indistintamente de la enfermedad propia, presentaban síntomas comunes y generales: cansancio, pérdida del

apetito, baja de peso, astenia, etc. Esto llamó mucho la atención a Selye, quien le denominó el "Síndrome de estar Enfermo". ²

Hans Selye, realizó un doctorado en química orgánica; a través de una beca de la Fundación Rockefeller se trasladó a la Universidad John Hopkins en Baltimore E.E.U.U. para realizar un postdoctorado cuya segunda mitad efectuó en Montreal Canadá en la Escuela de Medicina de la Universidad McGill, donde desarrolló sus experimentos del ejercicio físico exhaustivo con ratas de laboratorio que comprobaron la elevación de las hormonas suprarrenales (adenocorticotrópina, adrenalina y noradrenalina), la atrofia del sistema linfático y la presencia de úlceras gástricas. Al conjunto de estas alteraciones orgánicas las denominó **ESTRÉS BIOLÓGICO** o **SÍNDROME DE ADAPTACIÓN GENERAL**; el cual se presenta en tres fases determinando así su fisiología.

REACCIÓN DE ALARMA, se presenta cuando el organismo se ve expuesto a un estímulo novedoso; es decir, cuando se debe adaptar a una condición nueva.

La respuesta inmediata del organismo se representa con un efecto de rebote que moviliza las defensas. Durante este proceso, aumenta el tamaño de las glándulas suprarrenales, que empiezan a secretar hormonas corticoides.

ESTADO DE RESISTENCIA: Es el momento en el que el organismo se ha movilizó completamente, y se ha adaptado al estrés. Los síntomas de las enfermedades suelen desaparecer en este punto, pero el organismo pierde resistencia ante la mayoría de los demás estímulos.

AGOTAMIENTO: Este se presenta si el estrés es suficientemente severo y prolongado. Puede sobrevenir la muerte si el estrés continúa indefinidamente.

Selye consideró que varias enfermedades desconocidas como las cardíacas, la hipertensión arterial y los trastornos emocionales o mentales no eran sino la resultante de cambios fisiológicos posteriores a un tiempo prolongado de estrés y que estas alteraciones podrían estar predeterminadas genética o constitucionalmente.³

Desde los hallazgos realizados por Selye sobre el estrés, la investigación médica y psicológica se ha dedicado a estudiar sus implicaciones.

Con esto se han determinado los factores causales, denominado ESTRESORES, los cuales se clasifican en:

- ❖ El ruido, la radiación, las toxinas y todas las sustancias que pueden ejercer algún impacto en nuestro organismo, los cuales con el tiempo tendemos a adaptarnos a la mayoría de ellos.
- ❖ Los estresores sociales provienen de nuestra interacción con las demás personas o con grupos de nuestro entorno. Algunos acontecimientos, los conflictos, etcétera. Estos estresores son externos y por lo regular, están bajo nuestro control.
- ❖ Los estresores psicológicos tienen lugar en nuestra psique y comprenden todas las emociones como frustración, ira, odio, celos, miedo, ansiedad, tristeza, autocompasión y sentimientos de

inferioridad. Selye sostiene que la activación emocional es uno de los efectos mas frecuentes del estrés y que, cuando el estado emocional negativo es crónico e intenso, puede ser más dañino para nuestra salud.

A partir de ahí, el estrés ha involucrado en su estudio la participación de varias disciplinas médicas, biológicas y psicológicas con la aplicación de tecnologías diversas y avanzadas.⁴

1.2 GENERALIDADES.

Durante su vida el ser humano debe conocer lo que esta pasando en torno al medio ambiente en el que se presenta para actuar. Utilizando los órganos de los sentidos y las vías sensoriales, y así poder integrar dos fuentes de información: la externa y la interna. La más importante es la interna, sin dejar de considerar la externa como relevante para la formación de la personalidad.

De forma tal que esas influencias llegan a intervenir en el establecimiento y estabilización de los contactos sinápticas neuronales. Es interesante conocer que el origen de los cambios físicos cerebrales (llanto, insomnio, depresión etc.), son causados por una disfunción química cerebral.

Esta alteración en el balance de los mediadores químicos es lo que propicia la aparición de los signos y síntomas relacionados con el estrés.

Dentro de estos mediadores se reconocen las siguientes sustancias:

- ❖ Serotonina: químico cerebral que conduce al sueño, es el regulador del reloj interno.
- ❖ Adrenalina: moviliza azúcares para dar mas energía al cuerpo, reduce también el flujo de sangre a la piel y órganos no esenciales en caso de heridas, asegurando que la energía no sea gastada en procesos que no son inmediatamente útiles.
- ❖ Noradrenalina: juega un papel principal en el establecimiento de los niveles de energía.

Dopamina: interviene en el mecanismo del dolor y dirige el centro del placer.

Psiconeuroinmuno-endócrinológicamente se desarrolla la intervención del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal como comando del estrés. Así mismo se considera la participación de las áreas cerebrales comprometidas, el sistema de neurotransmisión, la incidencia sobre el sistema inmune y la influencia de los factores ambientales.⁵

1.3 ESTRÉS.

El estrés proviene del latín stringere, que significa “provocar tensión” La palabra se uso por primera vez alrededor del siglo XIV y a partir de entonces, durante mucho tiempo en textos en inglés se usaron variantes del mismo termino, como sstress, stresse, stres.⁶

La propensión al estrés, es de carácter tan variable y diferente en sus manifestaciones, parece guardar una estrecha relación con el carácter y temperamento del individuo.

Desde 1935, Hans Selye, (considerado padre del estrés) introdujo el concepto de estrés como la respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior.

Según Jean Benjamín Stora: el estrés es causado por el instinto del cuerpo de protegerse a si mismo. Pero este puede causar síntomas físicos si continua por mucho tiempo, así como una respuesta a los retos de la vida diaria y los cambios.

Lazarus y Folkman, 1984. Define al estrés psicológico como una reacción particular entre un individuo y su entorno, que es evaluado por éste como amenazante o desbordante de sus recursos y que pone en peligro su bienestar; desde la perspectiva biológica, se sabe que es una reacción psico-inmune-endocrina en donde existen vías de facilitación e inhibición de funciones, con una red de retroalimentación que permite un intercambio continuo entre el sistema nervioso central, el endocrino y el sistema inmune.⁷

Estrés es el resultado de las discrepancias entre las demandas del medio externo o interno, y la manera en que el sujeto percibe que puede dar respuesta a esas demandas. (Folkman, 1984)

El estrés es una respuesta automática del organismo a cualquier cambio ambiental, externo o interno, mediante la cual se prepara para hacer frente a las posibles demandas que se generan como consecuencia de una

situación. (Labrador, 1992)

La sintomatología objetiva del estrés viene condicionada por la reacción humana ante unos acontecimientos que se perciben amenazantes, ante los cuales el individuo se encuentra indefenso o incapaz de neutralizarlos con éxito. Por eso cuando aparece el estrés, las primeras sensaciones que se experimentan son el temor, la impotencia y la frustración ante una situación de la que no se consigue salir airoso.

Las emociones actúan como catalizadores directos de los neurotransmisores cerebrales, en última instancia son los que desencadenan los cambios bioquímicos responsables de la sintomatología orgánica del estrés psicosomático, en el que intervienen el sistema nervioso y las glándulas endocrinas.⁸

1.4 REACCIONES BIOLÓGICAS DEL ESTRÉS.

Se sufre de estrés cuando la dosis de tensión acumulada supera el nivel óptimo de adaptación y el organismo empieza a manifestar señales de agotamiento, momento que depende, según García Iturrioz, tanto del perfil psicológico como de las situaciones experimentadas por la persona. Las manifestaciones son muy variadas, suelen presentarse aisladamente y desaparecen cuando se manejan adecuadamente las situaciones de estrés, por lo que son pasajeras, o si se repiten y persisten pueden reflejar un desajuste crónico susceptible de originar una afección cardiovascular, inmunitaria, gastrointestinal, hormonal o dermatológica.

CARDIOVASCULAR: El estrés activa el sistema nervioso simpático y puede afectar de manera negativa al corazón mediante constricción arterial, arritmias, coágulo sanguíneo, aumento de colesterol en sangre, niveles bajos de serotonina, lo que aumenta el riesgo de depresión o enojo, y una mayor producción de citoquinas que puede causar inflamación y daño celular. Las hormonas adrenalina, cortisol y aldosterona, segregadas por las suprarrenales en una situación de estrés, producen un aumento de la tensión arterial.

INMUNITARIA: El estrés más que inmunosupresor no regula la inmunidad. En situaciones de estrés agudo y crónico, indica Iturrioz, parece producirse una disminución de parámetros inmunológicos. Si el estrés es pasajero, el debilitamiento de la resistencia no dura mucho, pero si es crónico el sistema inmunitario permanece bajo, aumentando la susceptibilidad a procesos infecciosos, o alterando el reconocimiento de células que sufrieron procesos de mutagénesis.; pudiendo ser un factor de riesgo de cáncer.

GASTROINTESTINAL: El estrés agudo disminuye la secreción ácida gástrica, la motilidad y el vaciamiento del estomago, y produce aumento de la motilidad colonica .Actualmente se sabe que la mayor parte de las úlceras pépticas son causadas la disminución en los mecanismos de defensa contra el acido clorhídrico (reducción de la secreción de moco del flujo sanguíneo gástrico), aunado a la bacteria *Helicobacter pylory* . Se ha demostrado que el estrés tiene una influencia significativa en el balance de la microflora intestinal".

DEPRESIÓN: Los efectos psicológicos del estrés crónico pueden generar depresión, situación a la que contribuyen también los factores fisiológicos: Las hormonas suprarrenales adrenalina y noradrenalina son mensajeros químicos en el cerebro. Si el nivel de adrenalina en circulación es bajo, puede aparecer la depresión, asociada pues a una función alterada de las glándulas adrenales. También la elevación en el nivel de cortisol refleja una alteración en el control de la función adrenal por parte de hipotálamo y glándula pituitaria: Cuando las glándulas adrenales liberan cantidades aumentadas de cortisol, con insuficiente nivel de síntesis de serotonina y melatonina, sus efectos son depresión, manía, nerviosismo, insomnio.

SÍNDROME PREMENSTRUAL (SPM): Si el estrés es extremo, inusual o de larga duración, asegura García Iturrioz, desencadena cambios biológicos en el cerebro, sobre todo por alteración de la función adrenal y de la secreción o acción de las endorfinas, originando cambios en la fisiología normal. Un síntoma frecuente en síndrome premenstrual (SPM) es la depresión, cuya causa se atribuye a un descenso en el nivel cerebral de neurotransmisores como serotonina y ácido gamma-amino-butírico (GABA) y a un aumento de la hormona suprarrenal aldosterona, lo que en parte explica el excesivo aumento de peso, la retención de líquidos, la sensibilidad mamaria y la hinchazón abdominal: "Una mayor secreción de aldosterona producida por el estrés empeora la situación".

PROCESOS INFLAMATORIOS: los corticosteroides tienen efecto antiinflamatorio, en una persona sometida a tal estrés crónico que sus glándulas pierden fuerza y aporte hormonal, disminuye la capacidad de su organismo para regular la inflamación.

RESPIRACIÓN los pulmones demandan mas oxigeno, que mantiene el cerebro en alerta.⁹

CAPÍTULO 2

FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS.

2.1 VÍA HIPOTÁLAMO PITUITARIA ADRENAL.

El sistema endocrino es uno de los principales del cuerpo, compuesto por varias glándulas que segregan una serie de hormonas que son determinantes en la respuesta de estrés.

El eje hipofisopararrenal (HSP) es la estructura principal en el desencadenamiento de la reacción fisiológica de la respuesta de estrés. Esta compuesto por el hipotálamo, situado en la base del cerebro, actuando de enlace entre el sistema nervioso y endocrino; la hipófisis o glándula pituitaria que conecta con el hipotálamo a través del tallo pituitario; y las glándulas suprarrenales situadas encima de los riñones.

El hipotálamo posee un grupo de hormonas liberadoras e inhibidoras que estimulan o suprimen la liberación de hormonas en la glándula pituitaria, para que a su vez ésta regule las secreciones de las glándulas periféricas. Algunas de las conexiones entre el hipotálamo, la pituitaria, y las glándulas suprarrenales se activan durante la respuesta de estrés mientras otras se inhiben.

Además de las dos hormonas citadas anteriormente, adrenalina y noradrenalina, existe otro tipo de hormonas de gran importancia durante el estrés, los glucocorticoides, segregadas por las glándulas suprarrenales. En ocasiones actúan de forma similar a la adrenalina, con la diferencia de que

ésta actúa en cuestión de segundos mientras que los glucocorticoides pueden prolongar su actividad durante minutos u horas. Su secreción está controlada por hormonas cerebrales.

Cuando un individuo se expone a un agente estresante el hipotálamo segrega una hormona de activación conocida como CRF (factor liberador de corticotropina) en el sistema circulatorio del hipotálamo y la pituitaria. El CRF (factor liberador de corticotropina) activa la pituitaria para que segregue la hormona ACTH (corticotropina). Una vez que la ACTH(corticotropina) está en el torrente sanguíneo llega a las glándulas suprarrenales que poseen receptores de esta hormona, lo que activa la liberación de glucocorticoides.

Éstos, unidos a la adrenalina y la noradrenalina son la base para desencadenar la respuesta de estrés.

Además, durante el estrés, el páncreas se estimula para que segregue glucagón, hormona esencial para la movilización de las reservas de energía presentes en el hígado en forma de glucógeno, elevando con ello el nivel de glucosa en la sangre. El hígado no es el único lugar donde existen reservas de glucógeno, sino también en los músculos, donde es la adrenalina y no el glucagón quien tiene la capacidad de movilización de tales reservas.

Junto con el cerebro, la pituitaria segrega sustancias endógenas como las endorfinas y encefalinas, cuya función principal es inhibir la transmisión del dolor durante este proceso.

Es importante que se tenga presente que este proceso no ocurre siempre en la misma medida, ya que la velocidad y cambio en la secreción de una hormona varía en función del agente estresante y del contexto psicológico en el que éste se produzca.

2.2 IMPORTANCIA DEL CORTISOL PARA RESISTIR EL ESTRÉS Y LA INFLAMACIÓN.

El estrés neurógeno, provoca un aumento inmediato y notable de la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la adenohipofisis, seguido unos minutos después de una secreción considerable de cortisol por la corteza suprarrenales.

Estas concentraciones altas de cortisol viajan a través del torrente sanguíneo y tiene un efecto antiinflamatorio muy importante en el movimiento dental, ya que cuando se llevan acabo los estímulos mecánicos, la primera condición para que la actividad celular comience y produzca desplazamiento dental controlado es la inflamación. El cortisol permite de ordinario, bloquear esta inflamación o incluso revertir muchos de sus efectos una vez iniciada. Antes de explicar los mecanismos por los que el cortisol bloquea la inflamación en el movimiento dental, se revisara la secuencia básica de esta.

2.3 INFLAMACIÓN.

La inflamación tiene cinco etapas fundamentales:

- 1) Liberación por las células dañadas del tejido de sustancias químicas

que activan el proceso inflamatorio, tales como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas y leucotrienos.

2) Aumento del flujo sanguíneo en la zona inflamada, inducido por algunos de los productos liberados de los tejidos, un efecto que se denomina *eritema*.

3) Salida de grandes cantidades de plasma casi puro desde los capilares hacia las zonas dañadas, secundaria a un aumento de la permeabilidad capilar, seguida de la coagulación del líquido tisular, con el consiguiente *edema*.

4) Infiltración de la zona por leucocitos.

5) Crecimiento de tejido fibroso pasados unos días o semanas, para contribuir a la cicatrización.

Cuando se secretan o inyectan grandes cantidades de cortisol a una persona, este ejerce dos efectos antiinflamatorios:

1) Puede bloquear las primeras etapas del proceso inflamatorio antes incluso de que la inflamación se inicie.

2) Si la inflamación ya se ha iniciado, favorecerá la desaparición rápida de la misma y acelerará la cicatrización.

2.4 EFECTOS PREVENTIVOS DEL CORTISOL EN EL MOVIMIENTO DENTAL.

El cortisol estabiliza las membranas lisosómicas. Éste es uno de los efectos antiinflamatorios de mayor interés, porque aumenta la resistencia a la rotura de las membranas de los lisosomas intracelulares. Por tanto, en las células dañadas durante el movimiento dental, se produce una importante disminución de la liberación de casi todas las enzimas proteolíticas que inducen la inflamación y que se encuentran normalmente en los lisosomas.

El cortisol reduce la permeabilidad de los capilares durante el movimiento dental, quizás como un efecto secundario a la menor liberación de las enzimas proteolíticas. Esto impide la salida de plasma hacia los tejidos.

El cortisol disminuye la emigración de los leucocitos a la zona inflamada y la fagocitosis de las células dañadas. Sin duda, estas acciones se deben al descenso, inducido por el cortisol, de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos que, de otra manera, incrementarían la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la movilidad de los leucocitos.

El cortisol inhibe al sistema inmunitario y reduce mucho la multiplicación de los linfocitos, sobre todo de los linfocitos T. A su vez, la menor cantidad de linfocitos T y de anticuerpos en la zona inflamada durante el movimiento dental amortiguan las reacciones tisulares que de otro modo fomentarían la inflamación.

El cortisol disminuye la fiebre, sobre todo porque reduce la liberación de interleucina 1 por los leucocitos, uno de los principales estimuladores del sistema termorregulador hipotalámico.

Por su parte, el descenso de la temperatura disminuye la vasodilatación.¹⁰

2.5 SISTEMA INMUNITARIO Y EL ESTRÉS.

En un principio el sistema inmunológico es estimulado por el estrés, pero cuando éste se prolonga en el tiempo, las defensas se debilitan. En caso de prolongarse el estrés, las respuestas inmunológicas tanto celulares como hormonales son inhibidas.

No hay producción de anticuerpos, probablemente debido a la acción de corticoides, hormonas ligadas a la reacción del organismo al sufrir una amenaza.

La regulación de la remodelación ósea puede estar influenciada por el sistema inmune a través de la producción de citoquinas por las células inflamatorias presentes tras la aplicación de fuerzas ortodóncicas. Las citoquinas son proteínas que actúan como señal entre las células del sistema inmune.

Estas son producidas durante la activación de las células inmunes y usualmente actúan localmente, pero algunas citoquinas actúan sistemáticamente con funciones superpuestas.

Estudios previos han implicado algunas citoquinas en la remodelación ósea in vitro e in vivo, incluyendo la IL-1, IL-6 y el TNF- α .

Numerosos estudios interdisciplinarios psicoimmunológicos han evidenciado que estímulos externos que generan repuestas de estrés emocional pueden influir y modular al sistema inmune por la vía del sistema nervioso y neuroendocrino.

La activación del eje hipotálamo-pituitaria adrenal (HPA) por el estrés resulta en un incremento de la liberación de CRH desde el hipotálamo.

La CRH actúa, a su vez, sobre la hipófisis, con liberación de hormonas adrenocorticotropa (ACTH).

Luego, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) actúa en la corteza adrenal y causa la producción y liberación de una variedad de hormonas glucocorticoideas en la circulación general.

Por último, un aumento en la producción de glucocorticoides suprime el patrón de respuesta inflamatoria desde T-helper 1 a una T helper 2 marcadas por un incremento en la producción de IL-4 y IL-5 y por la invasión de células plasmáticas.

Los corticosteroides también inhiben la producción de citoquinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-3 e IL-6, el TNF, el interferón gamma y los factores de estimulación de colonias de granulocitos y monocitos. (Figura 1)

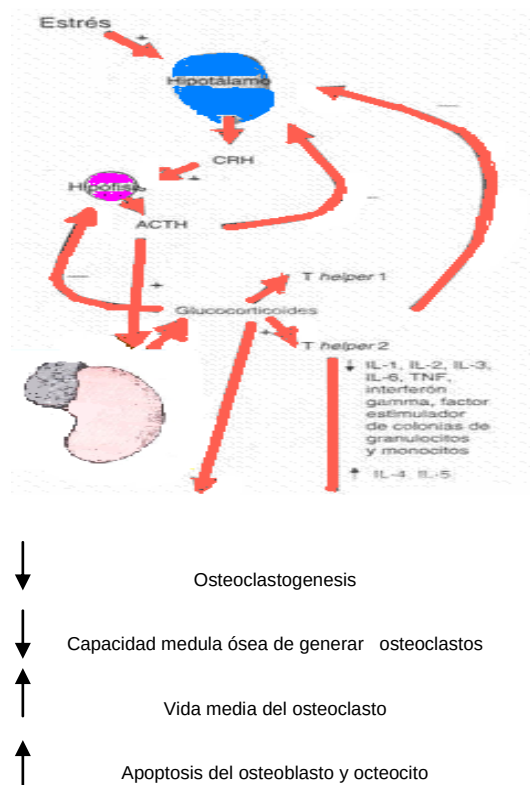


Figura 1 Efecto del estrés
Fuente Revista Española julio septiembre 2006 , vol 46 N° 3

El mantenimiento esquelético durante la remodelación ósea normal requiere un balance entre el número de osteoclastos maduros y osteoblastos como herramientas del proceso remodelativo. Este balance está determinado por la frecuencia de división de los precursores apropiados y por el tiempo de vida de su progenie, reflejado por los tiempos de sus apoptosis. Cada osteoclasto solo tiene una existencia temporal, y la

continuidad de la reabsorción ósea requiere la llegada ininterrumpida de nuevos preosteoclastos desde la circulación. En humanos, la proporción del tiempo de vida de un osteoclasto con respecto a un osteoblasto es de 21 días.

Weinstein et al, en un estudio sobre los glucocorticoides y su influencia en la promoción de la supervivencia osteoclastica y el antagonismo de la apoptosis osteoclastica la apoptosis es la función que controla la muerte de una unidad biológica, de forma programada, inducida por los bifosfonatos, concluye que un incremento en el número de osteoclastos reticulados después de 10 días de la administración de glucocorticoides, a pesar de la reducción en la osteoclastogenesis, podría solo resultar de una prolongación del tiempo de vida del osteoclasto. Los glucocorticoides parecen incrementar la tasa de apoptosis de osteoblastos y osteocitos.

Adicionalmente, los glucocorticoides reducen la generación de osteoblastos tempranos por la capacidad de la medula ósea de generar unidades formadoras de colonias contenidas en la matriz mineralizada. La supervivencia de los osteoclastos maduros es, sin embargo, mantenida por el tratamiento de glucocorticoides.

Weinstein et al determinan que el incremento en el número de osteoclastos reticulados, a pesar de la producción decrecida de los progenitores de los osteoclastos después de 10 días de glucocorticoides, indican un incremento significativo en el tiempo de vida osteoclastica. Sus observaciones fueron también consistentes con sus hallazgos tempranos de un doblaje del perímetro osteoclastico tras 7 días de administración de glucocorticoides.

Tras 10 días estos eventos, aunque comienzan a decrecer, aun así mostraron un incremento 20 veces mayor en la proporción de osteoclastos con respecto a los osteoblastos. ¹¹

CAPÍTULO 3

MOVIMIENTO DENTARIO

El movimiento ortodóntico es inducido por estímulos mecánicos y se facilita por la remodelación del ligamento periodontal y hueso alvéolar. Dentro de estos tejidos encontramos otros elementos celulares que a continuación se mencionaran.¹²

3.1 ELEMENTOS CELULARES EN EL APARATO DE INSERCIÓN.

Cada diente está fijado al hueso alveolar y separado del alvéolo adyacente por una fuerte estructura colagenosa de sujeción: el ligamento periodontal (LPD).

El principal componente del ligamento es, con diferencia, una red de fibras de colágeno paralelas, que se insertan en el cemento de la superficie radicular a un lado y en la lamina dura (una placa ósea relativamente densa) al otro lado.

Estas fibras de sujeción discurren en un ángulo determinado y se fijan más lejos apicalmente sobre el diente que sobre el hueso alveolar adyacente. Como es lógico, esta disposición permite resistir el deslizamiento previsible del diente durante la función normal.

Aunque la mayor parte del espacio de ligamento periodontal esta ocupado por los haces de fibras colagenosas que constituyen la inserción ligamentosa, también hay que considerar otros dos componentes importantes del ligamento: 1) los elementos celulares, que incluyen células mesenquimatosas de diversos tipos, así como elementos vasculares y neurales, y 2) los líquidos hísticos. Ambos desempeñan un papel importante en la función normal y posibilitan los movimientos ortodóncicos de los dientes.

Los principales elementos celulares del ligamento periodontal son células mesenquimatosas indiferenciadas y su progenie, en forma de fibroblastos y osteoblastos. El colágeno del ligamento se remodela y renueva constantemente durante la función normal. Las mismas células pueden actuar como fibroblastos, produciendo nuevos materiales para la matriz colagenosa y como fibroclastos, destruyendo el colágeno fabricado previamente. También se remodelan constantemente el alvéolo óseo y el cemento de la raíz, aunque a menor escala, como respuesta a la función normal. El hueso y el cemento son eliminados por osteoclastos especializados y cementoclastos respectivamente. Estas células gigantes multinucleadas se diferencian bastante de los osteoblastos y cementoblastos que producen hueso. La mayoría son de origen hematógeno, algunas pueden derivar de células progenitoras que se localizan en la zona local, pero no de las células osteoprogenitoras locales.

Aunque el ligamento periodontal no está muy vascularizado, contiene vasos sanguíneos y células del sistema vascular. También incluye terminaciones nerviosas, tanto terminaciones libres amielínicas relacionadas con la

percepción del dolor como receptores más complejos relacionados con la presión y la posición (propiocepción).

El espacio del ligamento periodontal esta lleno de líquido, que se deriva en última instancia del sistema vascular. Una cámara llena de liquido con paredes porosas, podría ser la descripción de un amortiguados de golpes, y en una función normal el liquido hace que el espacio del ligamento periodontal actué como tal. ¹³

ELEMENTOS CELULARES DEL HUESO.

El tejido óseo es un tejido conectivo especializado. Los constituyentes fundamentales del tejido óseo son las células y la matriz orgánica extracelular, constituida esta última en un 90% por fibras de colágeno tipo I y en un 10% por proteínas no colágenas.

La disposición de las fibras colágenas permite clasificar el tejido óseo en un tipo maduro o laminar y en otro inmaduro o plexiforme. El tejido óseo maduro constituye el esqueleto adulto y se caracteriza por la disposición ordenada, en láminas paralelas, de las fibras colágenas de la matriz orientadas en una dirección preferente que alterna de capa a capa proporcionando al hueso adulto la típica estructura laminar, permitiendo la mayor densidad de colágeno por unidad de volumen de tejido. El hueso plexiforme, con menor densidad mineral, se caracteriza por una disposición desordenada de las fibras.

La matriz ósea mineralizada es metabólicamente activa, y se halla formada por el depósito de iones minerales en forma de cristales de hidroxiapatita en

una red de colágeno tipo I (65 % material cristalino inorgánico y 35 % matriz orgánica).

OSTEOBLASTO.

El osteoblasto, o célula formadora ósea, es la célula responsable de la producción de los constituyentes de la matriz ósea (colágeno y proteínas no colágenas), así como de su mineralización. Se origina de células madre de origen mesenquimal.

Estas células, tras ser estimuladas, proliferan y se diferencian en preosteoblastos y posteriormente en osteoblastos maduros.

Se ha demostrado que el osteoblasto posee receptores para estrógenos y 1,25 dihidroxivitamina D3 a nivel nuclear, para andrógenos y glucocorticoides en su citoplasma, así como receptores para la hormona paratiroidea (PTH) a nivel de la membrana basal.

LINAJE OSTEOBLÁSTICO.

Se conocen tres formas de linaje de células osteoblásticas: preosteoblastos o células osteoprogenitoras, osteoblastos maduros y osteocitos. Desde un punto de vista filogenético, los osteoblastos proceden de células del tejido mesenquimatoso.

Los preosteoblastos, células progenitoras destinadas a ser osteoblastos, se hallan físicamente cerca de las superficies formadoras de hueso, estando generalmente presentes cuando los osteoblastos maduros activos están sintetizando tejido óseo. Su apariencia es de una célula alargada con un núcleo elongado. Estas células tienen la capacidad de dividirse y

frecuentemente se hallan en fase de mitosis. Estas células no han adquirido aún muchas de las características diferenciadoras de los osteoblastos maduros.

El osteoblasto maduro deriva del preosteoblasto y expresa todas las funciones diferenciadas requeridas para sintetizar tejido óseo. El paso de una célula a otra es un gradiente de diferenciación que se expresa de forma completa cuando la forma madura de la célula alcanza la superficie ósea. Una vez el osteoblasto ha alcanzado dicha superficie su función es sintetizar y secretar colágeno y posteriormente mineralizarlo.

Los osteoblastos activos se hallan en las superficies de formación ósea, generalmente en grupos de células cuboidales tapizando una capa de matriz extracelular que ellos están produciendo, formada por colágeno maduro no mineralizado. Esta capa es conocida como “ribete osteoide” y no se halla mineralizada debido al intervalo de tiempo que existe entre la formación de la matriz y su posterior mineralización (aproximadamente 10 días). En su extremo final, a 5-50 μm de distancia de la superficie osteoblástica, se halla el “frente de mineralización” donde ocurre el proceso de crecimiento del cristal de hidroxipatita, y constituye el límite de la posterior mineralización.

Los osteoblastos se encuentran orientados en el hueso según las fibras de la matriz subyacente. Tras el osteoblasto se hallan generalmente una o dos capas de células, células mesenquimatosas activadas y preosteoblastos. Las superficies óseas inactivadas están revestidas por células aplanadas que se cree que son osteoblastos inactivos (células de revestimiento óseo).

Hacia el final del proceso de formación ósea los osteoblastos determinan su propio destino, llegando a ser una célula plana basal o bien un osteocito.

Aproximadamente se calcula que el 10-20 % de los osteoblastos llegan a ser osteocitos.

En el momento en que dichas células quedan atrapadas en la matriz ósea, la actividad metabólica de la célula disminuye intensamente debido a la falta de difusión de nutrientes y oxigenación siendo su única fuente a través de pequeños canales conocidos como canalículos. Estos, remanentes de los procesos celulares osteoblásticos, forman una extensa red de túbulos conectados y se ha especulado que dichos túbulos sirven, asimismo, de comunicación intercelular.

FUNCIONES DEL OSTEOLASTO.

El osteoblasto regula una serie de pasos secuenciales en la formación del tejido óseo calcificado:

- ❖ La síntesis y el procesamiento intracelular del procolágeno tipo I;
- ❖ La secreción y el procesamiento extracelular del colágeno tipo I;
- ❖ La formación de microfibrillas, fibrillas y finalmente fibras de colágeno;
- ❖ La maduración de la matriz colágena con la consiguiente nucleación y crecimiento de los cristales de hidroxapatita
- ❖ La síntesis de proteínas no colágenas.¹⁴

OSTEOCLASTOS.

Los osteoclastos (OC) son células grandes, generalmente multinucleadas, y ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP).

Se disponen sobre las superficies óseas de manera aislada o en grupos poco numerosos.

Los preosteoclastos son células dotadas de un solo núcleo que se adhieren a las superficies óseas y al fusionarse entre sí dan lugar a los osteoclastos.

Los preosteoclastos expresan en su membrana moléculas de adhesión pertenecientes a la familia de las caderinas que parecen intervenir en la fusión de estas células.

En uno de los polos de los osteoclastos (OC) se encuentra el llamado “borde en cepillo”, donde la membrana celular se pliega varias veces.

Los osteoclastos (OC) se originan a partir de la fusión de precursores mononucleares (Figura 2). Estos no son de origen mesenquimal, sino hematopoyético, y están relacionados con la línea monocito-macrófago. Si los macrófagos maduros pueden diferenciarse a osteoclastos o no es un tema aún en debate.

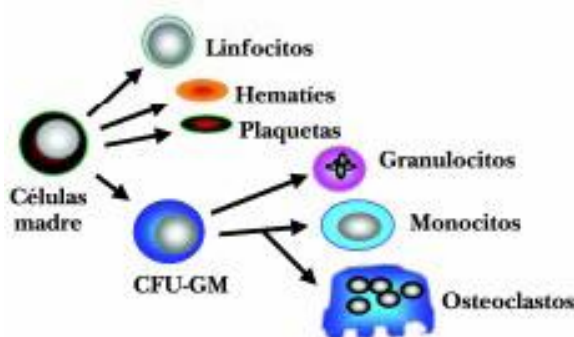


Figura 2 Origen de los osteoclastos

Fuente: Riancho J , Gutiérrez G , Factores reguladores de la resorción ósea. Rev metabolismo óseo y mineral, 2003, 1(2)

Los osteoclastos (OC) son los encargados de la resorción del hueso. Para ello se adhieren a la superficie ósea por la llamada zona de sellado (“sealing zone”), que rodea el borde en cepillo. En ese proceso es crítica la presencia de receptores de vitronectina (integrina $\alpha_v\beta_3$), que reconocen la secuencia de aminoácidos RGD (arginina-glicina-aspartato) presente en diversas proteínas de la matriz. Se forma así un compartimiento estando bajo el osteoclasto en el que se liberan grandes cantidades de hidrogeniones que disuelven los cristales de hidroxiapatita, y enzimas lisosomales que degradan las proteínas de la matriz.

Los osteoclastos (OC), y también los osteoblastos (OB), producen toda una serie de proteasas y de inhibidores de proteasas. Aunque sus funciones precisas apenas se conocen, es claro que la secreción de esas enzimas proteolíticas desempeñan un papel crítico en la degradación de la matriz orgánica del hueso. Entre las proteasas activas a un pH ácido, como el existente en los focos de resorción, se encuentran las catepsinas.

Recientemente se ha demostrado que los osteoclastos (OC) las sintetizan en grandes cantidades, específicamente una de ellas, la catepsina K, lo que sugiere la implicación de esta cistein-proteasa en la resorción de hueso. De hecho, diversos inhibidores de la catepsina K deprimen la resorción de hueso tanto *in vitro* como *in vivo*. Los OC producen otras proteasas, como los activadores del plasminógeno tipo tisular (tPA) y tipo urokinasa (uPA) y algunas metaloproteasas.

Asimismo, sintetizan inhibidores de proteasas, como los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI).

Los osteoblastos (OB) también sintetizan y liberan al exterior diversas proteasas, incluyendo tPA, uPA y colagenasa intersticial. Además, los glucocorticoides, la paratohormona y otros factores estimuladores de la resorción de hueso, estimulan su producción. Se ha sugerido que esa colagenasa degradaría la fina capa de osteoide no mineralizado que en ocasiones recubre las superficies óseas, lo que sería a su vez necesario para la adhesión de los OC.

Sea este el mecanismo o no, lo cierto es que los anticuerpos anti-colagenasa bloquean la resorción ósea *in vitro*. Puesto que el efecto parece antagonizarse por la adición al medio de péptidos derivados de la colágena, se ha sugerido como hipótesis alternativa que son precisamente los fragmentos de la colágena liberados por la colagenasa producida por los OB los que activan los OC. Los OC internalizan los productos de degradación de la matriz, tanto orgánicos como inorgánicos, en vesículas endocitósicas que atraviesan la célula y son evacuadas al exterior en su polo opuesto. Este proceso de transición permite que los OC continúen la resorción sin despegarse de la superficie del hueso.¹⁵

3.2 MECANISMOS DE ACCIÓN QUE PERMITEN LA RESPUESTA CELULAR.

La remodelación de los tejidos de soporte y del ligamento periodontal son procesos mediados por células que requieren un incremento en su actividad, asistencia y renovación constante. Estos pueden ser suministrados por la proliferación y la diferenciación de células locales y por otras que migran desde la microvasculatura a los sitios de actividad. Las fuerzas externas

ortodóncicas inducen un aumento en la actividad mitótica de los fibroblastos, los osteoclastos, los osteoblastos y las células proliferativas del ligamento periodontal hacia el hueso alveolar.

Las formas en que las fuerzas mecánicas producen las diferentes reacciones celulares capaces de producir movimiento activo de los dientes se han explicado mediante cuatro teorías:

3.3 TEORÍA DEL FLUJO SANGUÍNEO.

Se basa en la localización de áreas de tensión y de presión que permiten respuestas bioquímicas de diversas células en activación y de los componentes extracelulares del ligamento periodontal (mensajeros químicos) que se piensa se generan por alteraciones en el flujo sanguíneo a través del ligamento periodontal.

Ciertamente, la presión y la tensión dentro del ligamento periodontal podría alterar el flujo sanguíneo, reduciendo (presión) o aumentando (tensión) el diámetro de los vasos sanguíneos.

3.4 ÁREA DE PRESIÓN.

Durante el movimiento ortodóncico el ligamento periodontal, las células, los vasos y fluidos que lo componen se comprimen y se generan sitios de hipoxia que producen cambios en el metabolismo óseo.

Dentro de los fenómenos reparativos que tienen lugar en el lado de presión, uno de los aspectos fundamentales para que exista una nueva fijación del diente es la reconstrucción del sistema fibrilar que une el cemento y la pared ósea, durante el proceso destructivo se eliminaron los haces colágenos. (Figura 3)

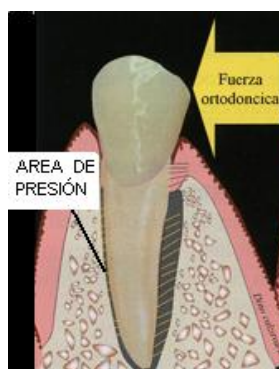


Figura 3 Área de presión

Fuente : Internet:www.zonaortodoncia.com

Para poder interpretar como se realiza la reinserción de los haces colágenos en el lado de presión, es oportuno recordar las bases bioquímicas del colágeno periodontal. El colágeno esta constituido por tres largas cadenas de aminoácidos y se ha podido aislar una fracción neutra, una soluble a los ácidos y otra fracción insoluble: esta ultima fracción representa el colágeno más adulto, siendo la fracción neutra y soluble las correspondientes a fibras más recientes. Existe, por lo tanto, un colágeno joven y un colágeno maduro, y el envejecimiento del colágeno se realiza mediante un enriquecimiento en la unión de los hidrogeniones que estabiliza las uniones inter e intramoleculares.

Los estudios autorradiográficos muestran que existe más formación de colágeno en el lado medio y óseo del espesor periodontal, así como a

nivel de la zona apical y marginal con respecto a la zona media de esta estructura.

El ligamento periodontal se reconstruye por la actividad proliferativa de los fibroblastos creando nuevas fibrillas que facilitan la unión de los haces dentales con los haces procedentes del hueso alveolar.¹⁶

3.5 LA HALINIZACIÓN.

Es una zona de necrosis estéril que se caracteriza por una disminución de las células y el colapso de los vasos sanguíneos que se producen en el ligamento periodontal cuando se aplican fuerzas altas, que pueden producir daño permanente. El tejido cristalino que resulta es acelular y avascular e impide que continúe, de manera normal, el movimiento dental hasta que el tejido hialino sea retirado por los macrófagos y sea de nuevo vascularizado por un proceso de angiogenesis.

La zona hialina se caracteriza por:

- ❖ Ser mayor hacia el área de la raíz que en el hueso.
- ❖ A mayor magnitud y duración de la fuerza, mayor será el área hialina.
- ❖ Tarda entre 24 y 48 horas en formarse.

Empieza a desaparecer a las 48 horas y desaparece en forma completa, entre los siete y los catorce días.

- ❖ Los dientes se mueven muy poco, hasta que esta zona no se elimine.
- ❖ Esta zona precede al fenómeno de reabsorción.

La aparición histológica de la hialinización se debe a un cambio en la consistencia de la matriz extracelular, representado por el edema de fibroblastos atípicos y fibrillas colágenas normales y la remodelación del cemento se hace por células que semejan a los fibroblastos.

Si se retira la fuerza, la zona hialina se remodela en aproximadamente tres a cinco días y el ligamento periodontal adquiere su diámetro normal nuevamente, si la fuerza persiste y la zona no se remodela se presenta un daño permanente en el ligamento periodontal.

3.6 ÁREA DE TENSIÓN.

En esta zona las fibras de ligamento periodontal se elongan y los fibroblastos son los encargados de remodelar el hueso alveolar en condiciones de normalidad. Se dilatan los vasos sanguíneos, aumenta el nivel de oxígeno y disminuye el número de fibras. Con la remodelación se produce aposición de hueso nuevo. (Figura 4)

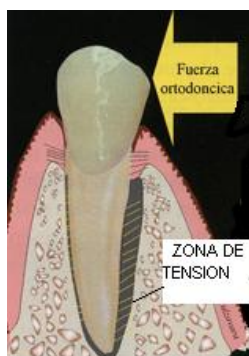


Figura 4 Área de tensión

Fuente: Internet: www.zonaortodoncia.com

De acuerdo a lo anterior podemos citar los mecanismos por los cuales se reinsertan las fibras colágenas. Tratando de explicar los mecanismos por los que se reinsertan las fibras en el lado de la tensión Kraw y Enlow proponen la siguiente hipótesis representada en el esquema (Figura 5). Con el movimiento dentario, las fibras del lado óseo se convertirán en fibras de la matriz colágena del nuevo hueso; las fibras intermedias del periodonto original serán las fibras del lado óseo: por último, todas las fibras periodontales neoformadas por la actividad proliferativa del fibroblasto dan lugar al plexo periodontal que conecta las fibras procedentes de ambos lados.

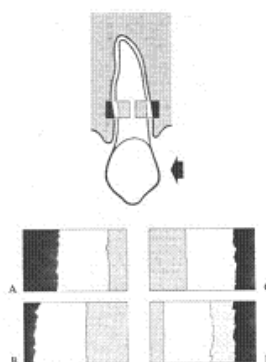


Figura 5 Hipótesis sobre las modificaciones que sufren los acs colágenos con el movimiento ortodónico de un diente.

Fuente: Canut J.A. Ortodoncia clínica y terapéutica.

Desde un punto de vista topográfico, la membrana o ligamento periodontal contiene un grupo de fibras, infraalveolares, por debajo de la cresta alveolar, y un grupo de fibras supraalveolares situadas por encima de esa cresta. Histológicamente, la mayoría son fibras de colágeno que, por su propia estructura, es un material que no se alarga o acomoda con facilidad a nuevas posiciones; también existen algunas fibras reticulares que están situadas junto a la membrana basal de la encía y forman el tejido conectivo perivascular.

El sistema de fibras colágenas situadas por encima de la cresta ósea constituyen la envoltura fibrosa supraalveolar en la que distinguimos cinco grupos de haces conjuntivos (Figura 6).

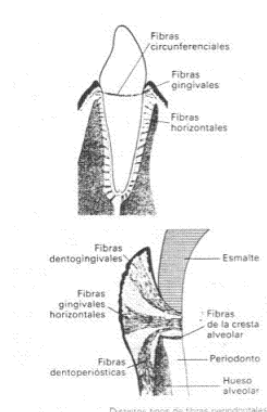


Figura 6 Tipos de fibras periodontales

Fuente: Canut J.A. Ortodoncia clínica y terapéutica

1. Grupo dentogingival que, partiendo de la raíz dentaria se insertan en la encía libre.
2. Grupo dentoperiosteal que une el diente al periostio alveolar.
3. Grupo de fibras horizontales que se insertan en la encía adherida.
4. Grupo de fibras circulares que rodean anularmente el espacio periodontal.
5. Grupo de fibras transeptales que, partiendo de un diente, van a tomar inserción en la raíz del vecino proximal uniendo todas las piezas dentarias entre sí.

Existe, por lo tanto, un conjunto marginal ligamentoso que une los dientes entre si y cada uno de los dientes con la pared alveolar y los tejidos blandos de recubrimiento. Constituye una verdadera unión marginal, un sobre o envoltura de tejidos ligamento-gingivo-periosticos que se forma en el momento en que el diente rompe la encía al hacer erupción permanece a lo largo de la vida.

Es importante considerar, por la aplicación clínica que tiene, que es lo que ocurre con esa envoltura y como reacciona ante el desplazamiento dentario. En un trabajo experimental girando dientes Reitan encontró la misma distribución de las fibras supraalveolares, sin una nueva reorganización, 234 días después de haberse producido el movimiento giratorio. Las fibras supraalveolares no reaccionan con la misma adaptabilidad que las fibras principales, las cuales se destruyen y reconstruyen con facilidad en la nueva posición dentaria; las supraalveolares persisten deformadas por largo tiempo, siendo causa de recidiva del movimiento ortodóncico. El diferente comportamiento de las fibras supraalveolares se debe tanto a la disposición topográfica como a la propia constitución histológica y se ha comprobado la presencia de fibrillas de oxitalán, material no existente en las fibras principales.

Después de las primeras dieciséis horas de aplicación de fuerza se nota una respuesta osteogenica en la zona de tensión, se aumenta la actividad en el ciclo celular, especialmente en la división de células similares a los fibroblastos, que son los preosteoblastos, que luego se diferencian en osteoblastos y empiezan a formar hueso nuevo entre las 40 y 48 horas.

En el área de tensión la actividad vascular se aumenta, los macrófagos y otros leucocitos migran, estimulan la despolarización de las membranas celulares del hueso alveolar y del ligamento periodontal, provocando una cascada de respuestas que participan en el movimiento dentario.

Aunque es evidente que las fuerzas mecánicas afectan la función celular, ya sea por deformación de las células o de la matriz celular, la forma por la cual lo hace, aun no se conoce.

Algunos estudios sugieren que la aplicación de las fuerzas sobre los dientes producen potenciales eléctricos que pueden activar las células alterando su potencial de membrana.

Otros estudios demuestran que es un efecto piezoeléctrico, que parece originarse en la porción colágena de la matriz extracelular, y mediante un mecanismo de estimulación mecanoquímico que viaja a través de canales locales termodinámicos, genera alteraciones de volumen y presión que se manifiestan con reacciones químicas y procesos de polimerización macrocelular.

En la membrana plasmática los canales iónicos mecanosensoriales se activan por perturbaciones mecánicas facilitando flujos temporales de iones de calcio y de potasio que conducen a una activación enzimática, la que a su vez, produce una elevación de IP3 celular y síntesis de PGE2 de AMPc y del GMPc.

En consecuencia, en la descripción del cuadro de la formación ósea y de la respuesta biológica en el lado de la tensión los fenómenos son mas estereotipados que en el lado de presión están sujetos a menos variables biológicas. (Cuadro 1)

Cuadro 1 NEOFORMACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA CRONOLÓGICO
1. Se produce, en primer lugar, una tensión ligamentosa por la tracción que sufren las fibras colágenas al separarse la raíz del hueso.
2. La tensión ligamentosa estimula la actividad osteoblástica y forma un tejido osteoide que dura nueve o diez días; ese tejido osteoide se comporta como un tejido poco reabsorbible y evita la recidiva al cesar la acción de la fuerza ortodóncica. El diente, al tratar de volver a la posición inicial, encuentra una capa osteoide que no se reabsorbe e impide el movimiento dentario.
3. Se inicia mas tarde la calcificación del tejido, por depósito de sales minerales, y la matriz osteoide se transforma en hueso.
4. Finalmente se lleva a cabo la reconstrucción del tejido fibrilar, en el nuevo espacio que se crea entre raíz y hueso, y el diente vuelve a tener soporte periodontal.

Cuadro 1Neoformación desde el punto de vista cronológico
Fuente: Canut J.A. Ortodoncia clínica y terapéutica

3.7 TEORÍA DE LA OCLUSIÓN VASCULAR.

La presión que produce el flujo sanguíneo en el ligamento periodontal es la que desencadena el movimiento dental.

3.8 TEORÍA DE LA BIOLOGÍA CELULAR.

Las señales químicas como respuestas a un estímulo mecánico, producen el movimiento.

Las fuerzas mecánicas inducen a las células del ligamento periodontal a sintetizar mediadores que alteran el crecimiento y el proceso de diferenciación e inician las actividades secretoras de otras células, estimulando procesos de neoformación de tejidos.

Uno de los factores de crecimiento que mas influye es el factor de crecimiento transformante (TGF-beta 1). Este es un factor de crecimiento que actúa promoviendo la mitosis de las células del ligamento, regulando la diferenciación osteoblástica y controlando la reabsorción ósea.

El control de la actividad osteoclastica del ligamento periodontal, por parte del TGF-beta1, parece estar dado por la modulación o disminución de los niveles del IL-6 y por el aumento de osteoprotegerina (OPG) que es una proteína que frena la actividad osteoclastica, posiblemente por el fenómeno de apoptosis.

Otro factor de crecimiento que se encuentra presente en el ligamento que se somete a fuerzas ortodóncicas es el factor de crecimiento epidérmico (EGF), pero su papel en el movimiento dental aún no se conoce.¹⁷

3.9 MEDIADORES QUÍMICOS QUE PARTICIPAN EN EL MOVIMIENTO DENTAL.

Durante la función normal del aparato de inserción, existe un equilibrio entre la formación y destrucción de los tejidos que rodean el diente. Durante el tratamiento de ortodoncia el organismo responde con una reacción inflamatoria que conlleva una remodelación de los tejidos adyacentes y en

definitiva dará origen al movimiento dentario. Al parecer las fuerzas ortodóncicas pueden activar mediadores a nivel del sistema nervioso e inmunitario. Evidencias experimentales demuestran que los neurotransmisores liberados desde las fibras nerviosas sensoriales en el ligamento periodontal, crean un enlace entre los estímulos físicos y la respuesta bioquímica.

Sin embargo cuando el organismo esta sometido a estrés emocional, la liberación de cortisol suprime la respuesta inflamatoria inhibiendo la activación de estos mediadores químicos, con lo cual el movimiento dental se lleva acabo más rápidamente, amortiguando las reacciones titulares.

La fuerza que aplicamos se transforma en un proceso orgánico y como se comunican entre si las células que intervienen en dicho proceso de remodelación.

Estos procesos todavía no son enteramente comprendidos, pero existe información que se refiere a cierto tipo de células y algunos cambios metabólicos, en todos los procesos orgánicos existen vías de comunicación entre las diferentes células que los componen. Su manera de comunicarse consiste en la síntesis y liberación de potentes sustancias que modula el comportamiento celular y que se conocen con el nombre de “mensajeros”.

Entre los mensajeros más importantes tenemos 4 grupos:

- ❖ Factores de crecimiento (TGF, PPGF, EGF, FGF aposición y resorción).
- ❖ Monoquinas (interleucinas, la 1 en aposición la 2,3,4 y 6 en resorción, otros TNF, MDF en resorción).
- ❖ Linfoquinas (linfotoxinas en resorción, interferón en aposición, neuromediadores (NGF) en aposición).
- ❖ Derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos).

EL SISTEMA DE COMPLEMENTO:

Consiste en veinte proteínas que se encuentran en gran concentración en el plasma sanguíneo y funciona en la inmunidad innata y adaptativa como mecanismo de defensa. Sus formas inactivas en el plasma se encuentran de C1 a C9.

El paso más crítico en la cascada del complemento es la activación de C3. El clivaje de C3 puede presentarse por la llamada vía clásica que se activa por fijación de C1 al anticuerpo inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina G (IgG) combinado con el antígeno por medio de la vía alterna que activa por agregados de inmunoglobulina y polisacáridos complejos. Las funciones son:

Aumenta la permeabilidad vascular y producir vasodilatación.

La adherencia leucocitaria, la quimiotaxis y la activación de leucocitos.

Aumenta la fagocitosis.

LOS METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO.

Es el precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos. Fosfolipasa A2 se libera de los fosfolípidos de la membrana celular por acción de la enzima fosfolipasa A3. Se metaboliza por vía de la ciclo – oxigenasa produciendo prostaglandinas y tromboxanos o por la vía de la lipooxigenasa produciendo leucotrienos.

Las prostaglandinas son mediadores del estrés mecánico, ya que aumenta el número de osteoclastos e incrementan la cantidad de movimiento y reducen la inhibición en la síntesis de los leucotrienos.

LAS PROTAGLANDINAS.

Se derivan del ácido araquidónico que es un ácido graso de veinte carbonos, que posee un anillo ciclopentano. Tiene un amplio espectro en las actividades biológicas de muchos órganos y son importantes en el control de la fusión y el remodelado óseo. El mecanismo de síntesis y secreción en el tejido periodontal se desconoce y parece ser que los lípidos podrían ser sus precursores pues estos hacen parte de la membrana. Todas las células de los mamíferos tienen la capacidad de sintetizar prostaglandinas.

Se conoce bien el papel de las prostaglandinas en la reabsorción ósea inducida por el movimiento dental, sobre todo la participación de la prostaglandina E2 (PGE2) que muestra incrementos significativos en el hueso alveolar y que participa en el remodelado óseo; en respuesta de las células periodontales bajo la aplicación de una fuerza mecánica.

El mecanismo de inducción osteoclástica que producen las prostaglandinas en la reabsorción ósea aun se investigan y se cree que el adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y el calcio intracelular intervienen en este proceso.

Hay evidencias en algunas investigaciones, que demuestran el aumento en los niveles de PGE y de AMPc en el ligamento, en el fluido cervical como respuesta a una fuerza externa .Otros reportan un aumento en los niveles de IL-1 , lo que produce un aumento en los niveles de PGE2.

Otras citoquinas que también se han encontrado en el ligamento sometido a fuerzas son la IL-6, el TNF y la interferón que parecen mediar esta respuesta.

En estudios recientes por Ransojó y colaboradores se sugiere que algunos mediadores de la inflamación como las bradiquininas, la trombina, la IL-1 y el TNF, pueden actuar de manera sinérgica para estimular la producción de prostanoides en respuesta a un estímulo proinflamatorio o fuerza ortodóncica, permitiendo los procesos de remodelación ósea que hacen posible el movimiento dental.

Por otra parte las citoquinas MCP-1, RANTES y MIP-2 , se presentan en el ligamento pocas horas después de aplicarse la fuerza sobre los dientes lo cual sugiere que la respuesta temprana es compatible con la respuesta aguda que se encuentra en los procesos inflamatorios.¹⁸

LOS LEUCOTRIENOS.

Se producen vía de la lipoxigenasa. Primero se libera el leucotrieno A₄ (LtB₄) que por hidrólisis enzimática de origen al LtB₄, que es un quimiotáctico potente que produce la migración de los neutrófilos.

Si al LTA₄ se le adiciona glutatión origina el LtC₄ y de este se derivan el LtD₄ y el LtE₄. Estos tres últimos producen vasoconstricción, bronco espasmos y aumentan, de manera enérgica, la permeabilidad vascular.

Los leucotrienos tienen un papel muy activo y cuando baja su producción disminuye el movimiento dental. Los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A₂ y bloquean la generación de ácido araquidónico, lo que previene la formación de las prostaglandinas y los leucotrienos.

EL FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS.

Se deriva de los fosfolípidos de las membranas de los basófilos que están sensibilizados por la inmunoglobulina E (IgE) y producen agregación y adhesión leucocitaria, quimiotaxis y estimula la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Este factor lo puede producir también:

Los neutrófilos.

Los monocitos.

Las células endoteliales.

LAS CITOQUINAS.

Son polipéptidos producidos por muchas clases de células, sobre todo, los linfocitos y los macrófagos activos que participan en las respuestas celulares

inmunitarias y en las respuestas inflamatorias. La producción se estimula por las endotoxinas, los complejos inmunes, las lesiones físicas. Sus funciones pueden ser autocrinas, paracrinas y endocrinas. Las más importantes para el movimiento dental son:

LAS INTERLEUQUINAS.

Las citoquinas que afectan el metabolismo óseo son: la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 2 (IL-2), la interleuquina 3 (IL-3), la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (FNT) y el interferón gama (IFN- γ).

De estas citoquinas, la IL-1 se ha encontrado de manera frecuente en el ligamento que ha sido sometido a fuerzas ortodóncicas. La IL-6 se activa por la IL-1 y esta, posiblemente, es la razón por la cual algunos estudios reportan también la presencia de IL-6 en el movimiento ortodóncico activo.

La IL-1 se produce por varios estímulos entre los que se incluyen la activación por parte de otras citoquinas, los productos bacterianos, los neurotransmisores y las fuerzas mecánicas. Las interleuquinas 1-alfa y 1-beta se codifican por genes diferentes pero tienen funciones biológicas similares:

Atraen a los leucocitos.

Inducen la proliferación de fibroblastos y de células endoteliales.

Aumentan la reabsorción ósea.

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

TNF y el EGF están involucrados en la remodelación, en la reabsorción y en la aposición ósea.

LOS PRODUCTOS LEUCOCITARIOS.

Cuando se activan, los neutrofilos y los macrófagos liberan radicales libres derivados del oxígeno y enzimas lisosómicas que contribuyen a la inflamación, pues producen lesiones en las células y aumentan la permeabilidad vascular.

Las enzimas lisosómicas se liberan por la muerte de los neutrofilos, por liberación durante la formación de la vacuola fagocitaria y por la endocitosis inversa, produciendo una lesión mediante enzimas como la colagenasa, la elastasa y otras.¹⁹

3.10 VÍAS DE ACTIVACIÓN CELULAR.

Existen múltiples teorías acerca de cómo se produce la activación de las células implicadas en los procesos de remodelación que acompañan el movimiento dentario. Según su modo de acción, podemos distinguir dos tipos de vías:

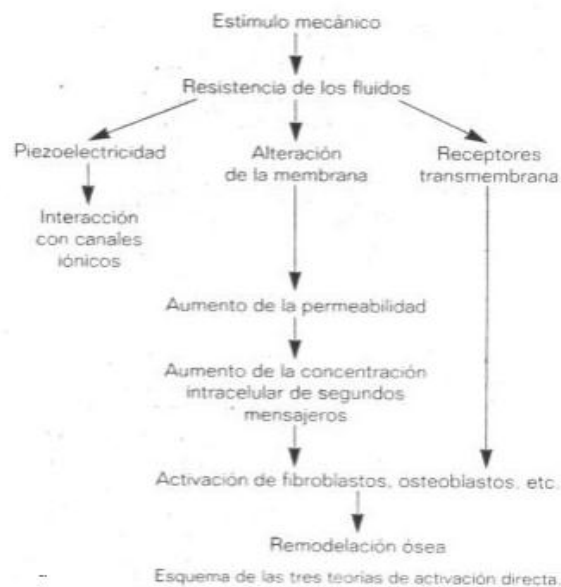
1) Vías de activación directa: son aquellas en que el propio desplazamiento dentario, originado por la fuerza ortodóncica, es el que provoca la activación celular.

2) Vías de activación indirecta. Son aquellas en que existen algún proceso intermedio entre la aplicación de la fuerza y la activación celular.

VÍAS DE ACTIVACIÓN DIRECTA.

Dentro del proceso de remodelación ósea y periodontal, existen unas células que podríamos considerar sensibles a la tensión, de manera que cualquier cambio en su entorno puede originar una alteración en su funcionamiento.

Existen diferentes teorías que tratan de explicar como el estímulo mecánico puede actuar directamente sobre las células implicadas en el proceso de remodelación que acompaña al movimiento dental. Entre estas teorías, cabe destacar fundamentalmente tres (cuadro 2):



Cuadro 2 Tres teorías de activación directa

Fuente: Canut J.A. Ortodoncia clínica y terapéutica

Teoría de la membrana plasmática. Una vez superada la resistencia que ofrecen los fluídos existentes dentro del ligamento periodontal, se produce un ligero desplazamiento dentario dentro del espacio periodontal. Este

movimiento actúa directamente sobre las células localizadas a este nivel, provocando una deformación de su membrana plasmática. Dicho cambio en la morfología celular origina la apertura de ciertos canales iónicos, que se encargan del intercambio de sustancias con el exterior. Ello provoca un aumento intracelular de una serie de sustancias como Ca^{2+} , Adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y monofosfato de guanidina cíclico (GMPc), que actúan como segundos mensajeros. La aparición de segundos mensajeros en el interior celular es el estímulo que la célula necesita para activarse y comenzar los procesos de remodelación.

Por ejemplo, un osteoblasto activado mediante esta vía podría comenzar su diferenciación en osteoclasto a fin de dar inicio a la reabsorción ósea.

Teorías de los receptores de trasmembrana: en la membrana plasmática celular existe una serie de receptores de superficie que suelen ser proteínas del tipo integrinas, caracterizadas por poseer un dominio extracelular. Dentro de la estructura ósea, los osteoblastos se unen mediante este tipo de receptores a las proteínas, que como el colágeno, conforman la matriz extracelular.

La fuerza transmitida por el diente en su desplazamiento provoca una deformación en el hueso alveolar adyacente, que se comunica por su matriz extracelular a los osteoblastos.

Los receptores transmembrana se encargan de transmitir dicha señal al interior de la célula, poniendo en marcha los procesos metabólicos que organizan la activación de la célula. (Figura 7) ²⁰

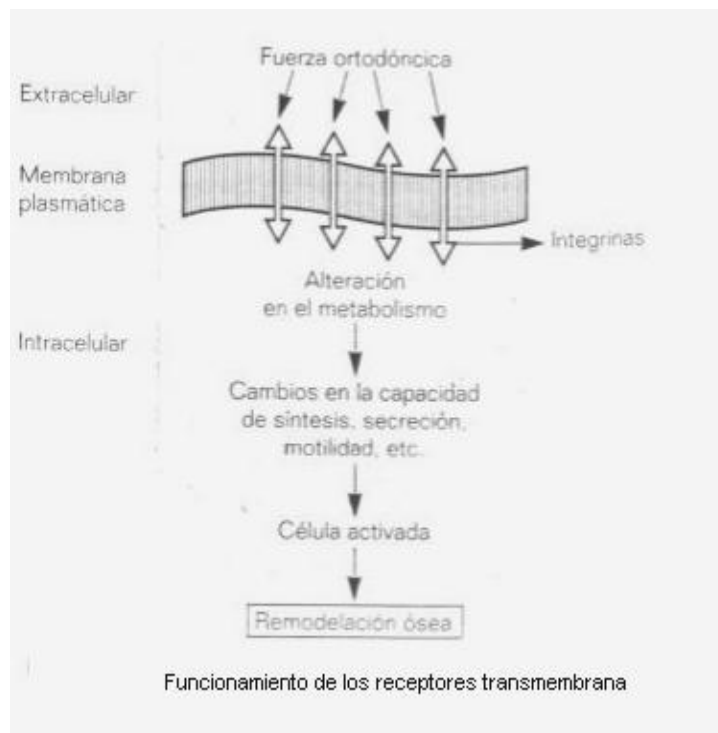


Figura 7 Funcionamiento de los receptores transmembrana

Fuente: Canut J.A .Ortodoncia clínica y terapéutica

VÍAS DE ACTIVACIÓN INDIRECTA.

Hemos visto como se produce la activación directa de las células a través del estímulo provocado por el movimiento dentario, pero existe otras teorías no excluyentes que implican otro tipo de estructuras localizadas en el entorno del diente. Entre estas, la más conocida vía neural.

Vía neural: dentro del ligamento periodontal se encuentran unas terminaciones nerviosas amielínicas, localizadas en los alrededores de los

vasos sanguíneos. Al aplicar fuerza sobre el diente y vencer la resistencia de los fluidos periodontales, el movimiento dentario provoca estímulo mecánico de estas terminaciones, originando la liberación en el espacio extracelular de unas sustancias que se almacenan en su interior y se conocen con el nombre de neuropéptidos.

Existen diversas variedades de neuropeptidos, de entre las que deben destacarse las siguientes por su acción en los procesos de remodelación ósea: la sustancia P(SP), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la metilencefalina (ME). Al ser liberados en el espacio extracelular, estos se comportan como primeros mensajeros, interaccionando con las células localizadas en el interior, bien directamente o bien actuando sobre los vasos sanguíneos situados en sus alrededores. Ello provoca una vasodilatación con extravasación de sustancias al exterior, entre las que se encuentran las prostaglandinas (potente regulador del metabolismo óseo) y una serie de elementos celulares entre los que destaca la presencia de leucocitos. Estos leucocitos producen y liberan una serie de mediadores inflamatorios que reaccionan con las células del ligamento periodontal y el hueso alveolar adyacente; ello provoca una reacción inflamatoria en principio aguda, pero que tiende a cronificarse en tanto no desaparezca el estímulo que lo provoca, en este caso la presencia de una fuerza ortodóncica.

Las células inflamatorias implicadas en este proceso liberan unas sustancias denominadas citocinas que son mediadoras de las etapas inflamatorias y las de las cuales existen más de 50 variedades. Entre las citocinas cabe destacar las interleucinas (sobre todo la 1 alfa y 1 beta), el factor de necrosis

tumoral y el interferón gama, que actúa como mensajero reaccionando con los receptores de las células implicadas en los procesos de remodelación ósea, como por ejemplo los osteoblastos.

Esta interacción conlleva una activación celular debido a la puesta en marcha de lagunas de sus vías metabólicas, como la del ácido araquidónico. Ello tiene por fin un aumento en la producción de prostaglandinas que, como se ha señalado anteriormente constituyen un potente regulador del metabolismo óseo. (Figura 8)

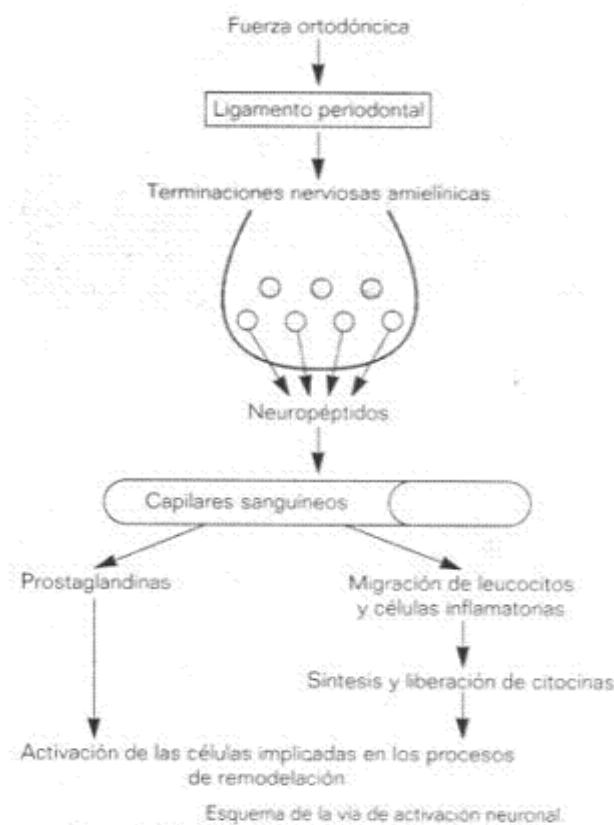


Figura 8 Vías de activación neuronal

Fuente: Canut J.A. Ortodoncia clínica y terapéutica

Entre los mediadores químicos asociados al movimiento dentario, se atribuye una gran importancia al papel que desempeñan las prostaglandinas. Existen numerosas pruebas de que las prostaglandinas ejercen una importante acción de control sobre el funcionamiento de las células óseas y su proceso de remodelación. Así, la elaboración local de prostaglandinas parece constituir el mecanismo principal de pérdida ósea en aquellos lugares en que se desarrolla un proceso inflamatorio. Durante el movimiento dentario, se produce una reacción inflamatoria caracterizada por un aumento en la concentración local de los niveles de prostaglandinas.

Las prostaglandinas se originan a partir la capa de fosfolípidos existentes en la membrana celular, sobre los que actúa una enzima denominada fosfolipasa, de ese modo se produce la liberación del ácido araquidónico, sobre el cual actúa una enzima llamada ciclooxigenasa a fin de originar las prostaglandinas. El cortisol puede inhibir las fosfolipasas.²¹

CAPÍTULO 4

EFFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

4.1 EFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LOS MENSAJEROS QUÍMICOS DURANTE EL MOVIMIENTO DENTAL.

Las fuerzas mecánicas que se aplican sobre los dientes generan una deformación de las células y de la matriz extracelular del ligamento periodontal que ocasiona cambios en la conformación de la matriz y el fenotipo de las células residentes allí. Por otra parte el cortisol influye sobre la compleja serie de reacciones inducidas por traumatismos tisulares causados durante el movimiento dental.

Los glucocorticoides tienen influencia sobre el tráfico de leucocitos circulantes y las células inmunes accesorias. Los glucocorticoides suprimen la activación inmunológica de estas células, inhibiendo la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación presentes en el movimiento dental. Los glucocorticoides afectan preferiblemente cierto grupo de linfocitos T, suprime la función de linfocitos Th del tipo 1 y estimula la apoptosis y ciertos grupos de células T. Estos también inhiben la expresión de moléculas de adhesión y sus correspondientes receptores y potencian la reacción de fase aguda. Estos efectos dependen de alteraciones a nivel de transcripción en los genes susceptibles a glucocorticoides o a cambios en la estabilidad del ARN mensajero de numerosas proteínas inflamatorias.

Los glucocorticoides suprimen la producción de interleucina 6 y de interleucina 1 beta mediante la disminución de la velocidad de transcripción de los genes de estas interleucinas y la estabilidad del RNA mensajero. La supresión de los genes de la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa 2, y el óxido nítrico sintetasa 2, los glucocorticoides, disminuye la producción de prostanoídes, factor activador de plaquetas, y óxido nítrico tres moléculas claves en la respuesta inflamatoria durante el movimiento dental.²²

4.2 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES A NIVEL ÓSEO.

La disminución de masa ósea producida por los glucocorticoides tiene un origen multifactorial, ya que gran parte de las acciones de estos fármacos sobre el metabolismo óseo “in vivo” son indirectas. Sin embargo, los glucocorticoides pueden también producir un efecto directo sobre el tejido óseo.

Los análisis de biopsias óseas de cresta ilíaca realizadas en pacientes tratados con glucocorticoides han demostrado una disminución del volumen de hueso trabecular. En estos pacientes, la cantidad total de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelado se halla reducida. Como consecuencia, se produce una pérdida de masa ósea a expensas de una disminución del volumen de hueso trabecular, conservando el número de trabéculas pero disminuyendo su grosor, aunque, recientemente, se ha descrito que la aparición de perforaciones en las trabéculas podría ocurrir cuando el grosor trabecular fuera inferior a 70 μm . Los estudios existencia de un hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, el aumento de hormona

paratiroidea (PTH) no suele producir una reducción en el volumen de hueso trabecular, ya que en esta situación la formación y la resorción óseas se hallan generalmente acopladas, y además se suele observar una disminución principalmente del hueso cortical.

Ello nos indica que en la osteoporosis inducida por glucocorticoides hay, generalmente, un defecto en la formación ósea asociado a una alteración del acoplamiento del remodelado óseo, con una formación disminuida y una resorción relativamente conservada.

Teniendo esto en cuenta, parece que la reducción de la formación ósea es debida a que la población de osteoblastos en cada unidad estructural ósea (BRU) permanece en estado inactivo durante una proporción anormalmente elevada de su vida total. Los efectos de los glucocorticoides parecen mediados directamente, actuando a través de receptores, sobre estas células.

En resumen, los datos histomorfométricos indican que los glucocorticoides frenan la función osteoblástica y que los efectos inhibidores de estos en la masa ósea se hallan exacerbados por un aumento de la frecuencia de activación de las unidades de remodelado óseo, probablemente debido a una hipersecreción de PTH.²³

4.3 OTROS EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.

Disminuyen la actividad del IGF-1, que posee una importante actividad anabólica sobre el hueso, por diferentes mecanismos: inducen un aumento

de los niveles de IGF-1-inhibidor, inhiben la transcripción de IGF-1 e inducen un aumento de la proteína transportadora del IGF-1 157.

Aunque se ha demostrado unos niveles séricos normales tanto de IGF-1 como de hormona de crecimiento, la actividad de IGF-1 se halla disminuida en pacientes en tratamiento con glucocorticoides.²⁴

4.4 MECANISMOS CELULARES INDUCIDOS POR GLUCOCORTICOIDES.

Aunque el efecto de los glucocorticoides a nivel óseo podría ser ejercido en distintas células diana, actuando sobre los osteoblastos (células formadoras) y/o sobre los osteoclastos (células resorptivas), basándonos en los datos observados en pacientes sometidos a tratamiento con glucocorticoides, parecería que el efecto fundamental de estos fármacos sería sobre la formación ósea actuando, probablemente, sobre los osteoblastos. La introducción de estudios “in vitro”, utilizando huesos órgano cultivados o diversos sistemas celulares aislados, ha permitido un mejor conocimiento de estos mecanismos celulares, como se comenta seguidamente, aunque aún quedan aspectos por esclarecer.

4.5 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LA RESORCIÓN ÓSEA.

Los estudios realizados para demostrar los efectos de los glucocorticoides sobre la resorción ósea “in vitro” han resultado, aparentemente, en datos

contradictorios, habiéndose descrito tanto un efecto estimulador como inhibidor.

Así, estudios realizados “in vitro” demostraron que los glucocorticoides producían una inhibición específica, dosis-dependiente, tanto de la resorción ósea basal, actuando directamente sobre los osteoclastos a través de su receptor, como de la resorción ósea estimulada por PTH o 25-OH-D3.

Esta disminución de la resorción podría ser debida a un descenso en la proliferación de los precursores osteoclásticos; o bien, a una estimulación de la apoptosis de estas células producida por los glucocorticoides actuando a través de su receptor.

Sin embargo, “in vivo”, la inhibición de la resorción ósea producida por los glucocorticoides desempeña un papel menor. Una posible explicación a este hecho podría ser las diferencias observadas inter-especies. Así, se ha observado este efecto inhibitorio en cultivo de osteoclastos derivado de rata; sin embargo en ratón se ha hallado consistentemente una estimulación de la resorción ósea.

Contrariamente, otros estudios han demostrado que los glucocorticoides producen una estimulación de la resorción ósea en cultivos de células óseas procedentes de animales. Este efecto estimulador sucedería en las primeras 24 h de su administración y produciría un aumento transitorio de la resorción ósea al aumentar el número y la actividad de los osteoclastos . El aumento de la resorción ósea observada podría deberse a un efecto directo de estos fármacos sobre los osteoclastos, actuando a través de su receptor, o bien a

un efecto indirecto, mediado por macrófagos o por la inducción de receptores de IL-6 en las células esqueléticas, al producir la IL-6 el reclutamiento de osteoclastos, desempeñando un papel clave en la resorción ósea. Estos hechos concordarían con los efectos observados “in vivo”.

Además, de forma indirecta, los glucocorticoides podrían estimular la resorción ósea al disminuir los niveles de osteoprotegerina (OPG), disminuyendo, como consecuencia, la inhibición producida por la osteoprotegerina (OPG) del factor de diferenciación osteoclástica o RANKL; a la vez que producen un aumento de los niveles de ligando del RANK (RANKL), aumentando, por tanto, la actividad osteoclástica, hecho que podría explicar, en parte, la resorción ósea inducida por glucocorticoides.²⁵

4.6 ACCIÓN DIRECTA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LOS OSTEOLASTOS.

Entre los mecanismos de acción de los glucocorticoides sobre los osteoblastos, se ha propuesto una acción inhibitoria directa basándose en la identificación en estas células de receptores específicos para glucocorticoides. Así, se ha demostrado la existencia de estos receptores en cultivos de osteoblastos aislados de calota fetal de rata, en líneas celulares de sarcoma osteogénico y, más recientemente, en osteoblastos humanos. Estos receptores, a su vez, pueden interactuar de forma positiva o negativa con varios factores nucleares.

A nivel molecular los glucocorticoides difunden pasivamente a través de la membrana celular para unirse a receptores específicos en el citoplasma y

núcleo de los osteoblastos. En su unión se produce un complejo esteroide-receptor activado capaz de unirse a componentes específicos nucleares, induciendo la alteración de la expresión de los genes adyacentes y pudiendo alterar la función celular hasta el grado de producir cambios en el crecimiento y en la diferenciación celular.

4.7 EFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN CELULAR.

Estudios “in vitro” han demostrado que la administración de glucocorticoides disminuye la incorporación de [3H]-timidina al DNA de las células óseas de forma dosis-dependiente en cultivos a largo plazo (96 horas), aunque algunos autores hallan una disminución que ya se observa tras 24 horas de exposición al fármaco. Esta inhibición de la proliferación celular al utilizar concentraciones elevadas de glucocorticoides se ha demostrado en cultivo de varios sistemas celulares: calota fetal de rata, calota de ratón; células MC3T3-E1; células y osteoblastos humanos.

Sin embargo, los efectos de los glucocorticoides sobre la proliferación celular pueden diferir dependiendo de la especie y de las condiciones experimentales del cultivo. En este sentido, se ha demostrado que en cultivos con elevada concentración de células, los glucocorticoides reducen la proliferación de células osteoblásticas de ratón y aumentan la proliferación de osteoblastos de rata, mientras que en cultivos poco densos inhiben la proliferación celular de ambas especies. Estos hechos enfatizan la importancia de las diferencias entre especies y la dificultad de comparar un sistema a otro, incluso en especies estrechamente relacionadas como el ratón y rata. Además, los datos muestran que las condiciones del cultivo en

el momento del tratamiento influyen notoriamente en las respuestas de estas células a los glucocorticoides.

Otro factor que puede influir en los efectos de los glucocorticoides sobre la proliferación celular es el tiempo de adición del fármaco al cultivo celular. Así, se ha observado que cuando los glucocorticoides están presentes desde el inicio del cultivo su efecto es estimulatorio, pero si son añadidos tras un período de expansión in vitro, su efecto es inhibitorio.

En cultivo de osteoblastos humanos sometidos a tratamiento con glucocorticoides se ha observado un efecto bifásico sobre la proliferación celular a corto plazo (3 días) estimulaba la proliferación celular. Sin embargo, en cultivos a largo plazo (igual o superior a 6 días), ejercía un efecto bifásico, estimulando la proliferación celular a dosis baja (1-10 nM) e inhibiéndola a dosis elevada (igual o superior a 100 nM).

Asimismo se observó que otros glucocorticoides testados como hidrocortisona, prednisolona y deflazacort ejercían casi idénticos efectos bifásicos en la proliferación celular en cultivos de 12 días, produciendo una estimulación a bajas concentraciones (1-10 nM) y una marcada inhibición, superior al 50-60 %, a dosis iguales o superiores a 100nM.

Asimismo, en otro estudio realizado en cultivo de osteoblastos humanos se observó una estimulación de la síntesis de DNA tras 6-12 horas de exposición al tratamiento con glucocorticoides, y una inhibición a las 48 horas, más evidente en cultivos sometidos a tratamiento con dexametasona y metilprednisolona.

Estos datos sugerirían que los glucocorticoides tienen dos efectos distintos en la tasa de proliferación de osteoblastos humanos: un efecto estimulatorio débil observado en períodos cortos de incubación y bajas concentraciones, y un efecto bifásico a largo plazo: estimulatorio a dosis bajas e inhibitorio a altas dosis, efecto que superaría el efecto estimulatorio inicial.

En cultivos derivados de calota fetal de rata tratados con deflazacort, glucocorticoide con menor efecto osteopenizante, a dosis 1-100 nM durante 72 horas se ha observado también una inhibición de la proliferación celular.

En cultivo de osteoblastos humanos sometidos a tratamiento prolongado con deflazacort (12 día) se ha observado, asimismo, un efecto bifásico, con estimulación a dosis 1-10 nM, e inhibición superior a 50-60 % respecto a control con dosis iguales o superiores a 100 nM.

4.8 EFECTOS SOBRE LOS PRECURSORES OSTEABLÁSTICOS.

A concentraciones fisiológicas, los glucocorticoides inducen la diferenciación de las células preosteoblásticas en células maduras, capaces de expresar el fenotipo osteoblástico. Así, se ha descrito, en cultivo de osteoblastos humanos, que dosis fisiológicas de dexametasona producen un aumento significativo de la actividad fosfatasa alcalina, reflejando que los glucocorticoides estimulan un fenotipo osteoblástico más diferenciado. Asimismo, la presencia de glucocorticoides es necesaria para la mineralización de la matriz ósea recién sintetizada.

Sin embargo, a dosis farmacológicas los glucocorticoides producen una disminución del nº de precursores osteoblásticos ya que reducen la replicación de las células preosteoblásticas. En este sentido, en estudios realizados en cultivos de osteoblastos derivados de calota fetal de rata se ha observado una inhibición de la proliferación de los precursores osteoblásticos en cultivos a largo plazo (96 horas). En estos casos se observa, además, una inhibición más generalizada, afectando no sólo a la síntesis de DNA sino también a la síntesis de colágeno y de proteínas no colágenas, como consecuencia de la disminución del número de precursores osteoblásticos. Esta inhibición, dosis-dependiente, comportaría, a largo plazo, una disminución de la nueva formación ósea, al reducirse la población de células osteoprogenitoras, deteniéndose gradualmente la síntesis de matriz ósea.

De este modo, dependiendo de la dosis utilizada, los glucocorticoides ejercen efectos paradójicos sobre la función de las células óseas, inhibiendo la proliferación de células del linaje osteoblástico e induciendo su diferenciación, así como inhibiendo aspectos específicos de la función diferenciada de los osteoblastos.

4.9 EFECTOS SOBRE LA APOPTOSIS.

Otro mecanismo por el que los glucocorticoides pueden afectar la proliferación y función celular de los osteoblastos es a través del control de la muerte celular programada. Diversos estudios han demostrado que los glucocorticoides producen una disminución del número de osteoblastos maduros y de osteocitos por apoptosis. Así, en los análisis histomorfométricos de biopsias óseas de ratones y de pacientes humanos

que habían recibido tratamiento de forma prolongada con glucocorticoides se observa una elevada proporción de osteoblastos que muestran apoptosis.

Como consecuencia, la vida media activa de los osteoblastos se vería reducida lo que provocaría como resultado una disminución de la formación ósea.²⁶

Asimismo, se ha observado “in vitro” un aumento dosis-dependiente del número de células apoptóticas en cultivos de osteoblastos de rata y de ratón tras 72 horas de tratamiento con glucocorticoides .

Así, la disminución de la formación ósea producida por los glucocorticoides puede ser debida, en parte, a un aumento de la apoptosis.

4.10 EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN CELULAR: SÍNTESIS PROTEÍCA

Otro aspecto importante del efecto de los glucocorticoides es su acción sobre la función osteoblástica. Estos fármacos, probablemente, modifican su síntesis proteica. Se ha demostrado que dosis farmacológicas de glucocorticoides producen una inhibición de la síntesis proteica en cultivo de osteoblastos derivados de calota de ratón y de calota fetal de rata, a las 24 h y 96 h respectivamente de exposición al tratamiento.

Sin embargo, en otros ensayos experimentales se ha sugerido un efecto bifásico dependiendo de las condiciones del cultivo, de forma que dosis fisiológicas y períodos cortos de exposición inducirían una estimulación de la

síntesis de colágeno, no asociado con ningún incremento en la incorporación de [3H]-timidina al ADN, mientras que dosis suprafisiológicas y períodos de exposición prolongados inhibirían la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. Así, se ha demostrado en cultivo de osteoblastos derivados de calota fetal de rata que los glucocorticoides producirían a corto plazo (24 horas) una estimulación de la síntesis de colágeno a dosis fisiológicas (10 nM) y una inhibición a dosis farmacológicas (1-10 μ M), valorado por la incorporación de [3H]-prolina. A largo plazo (96 horas) se observa un descenso en la síntesis de colágeno dosis dependiente, efecto atribuido en parte a la disminución de la conversión de precursores osteoblásticos en osteoblastos maduros. Basándonos en estos resultados, los glucocorticoides ejercerían un efecto dual en la síntesis de colágeno tipo I en cultivo de osteoblastos de calota fetal de rata: un efecto estimulador transitorio y observable sólo a dosis bajas y un efecto inhibitorio tras largo plazo de exposición. El efecto estimulador observado sobre la síntesis proteica a concentraciones fisiológicas que el cortisol estimula la expresión de colagenasa intersticial mediante mecanismos postranscripcionales, al aumentar la estabilidad de los transcritos. Por otro lado, los glucocorticoides reducen la expresión del inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 a nivel osteoblástico, glicoproteína que inhibe una variedad de metaloproteinasas incluyendo la colagenasa intersticial. De este modo, el aumento de la colagenasa junto con la reducción del inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 pueden desempeñar un papel en la degradación del colágeno tipo I y contribuir a la reducción de la matriz colágena del hueso. Al ser el colágeno tipo I la principal proteína estructural de la matriz ósea, una disminución de su expresión y un aumento de su degradación son factores importantes para el desarrollo de las acciones inhibitorias de los glucocorticoides sobre la

matriz y la masa óseas, y explican muchas de las acciones inhibitoras de los glucocorticoides sobre la formación ósea observadas “in vitro”.

4.11 EFECTOS SOBRE LA SÍNTESIS DE OSTEOCALCINA.

Se ha demostrado una disminución de la secreción de osteocalcina en cultivos de células derivadas de osteosarcoma humano y de osteoblastos humanos, sometidos a tratamiento con glucocorticoides. Esta inhibición sería dosis-dependiente, observándose tanto en cultivos con exposición corta o prolongada a glucocorticoides, e independiente de los cambios en la síntesis total de proteínas, de colágeno o en la actividad fosfatasa alcalina.

Sin embargo, en cultivos celulares de osteoblastos derivados de calota fetal de rata los glucocorticoides producen un leve efecto estimulador sobre la síntesis de osteocalcina. Esta diferencia observada en la producción de osteocalcina en ciertas especies animales respecto a humanos podría sugerir que la disminución de la síntesis de osteocalcina tras exposición a glucocorticoides sería una característica de las células, osteoblásticas trabeculares humanas.

A nivel celular, se han demostrado múltiples sitios de unión del receptor de los glucocorticoides en el promotor de osteocalcina, cercanos a elementos respondedores a vitamina D. Los glucocorticoides, actuando a través de su receptor, podrían interaccionar con secuencias de ADN del gen de la osteocalcina estimuladas por la 1,25-dihidroxitamina D3 alterándolas, produciendo una reducción de la transcripción de dicho gen y como consecuencia, una disminución de la síntesis de osteocalcina. Sin embargo,

la inhibición del promotor de la osteocalcina no parece un modelo de represión simple, sino que sugiere además la existencia de ciertos factores, regulados por los glucocorticoides, que se unirían a los elementos respondedores a vitamina D.

Por otro lado se ha descrito, en cultivo de osteoblastos obtenidos a partir de explantes de periostio de embrión de pollo, que dosis 10^{-7} M de dexametasona aumentan la expresión de FA tras 3 días de tratamiento. Asimismo se ha descrito tanto en cultivo de células del estroma medular de rata y del estroma medular humano como en osteoblastos humanos, un aumento significativo de la actividad fosfatasa alcalina tras largo tiempo de exposición a dosis fisiológicas de dexametasona, sugiriendo que los glucocorticoides favorecerían la diferenciación celular en células maduras con un fenotipo más osteoblástico.¹

4.12 ACCIÓN INDIRECTA DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LOS OSTEOLASTOS.

Los glucocorticoides pueden también actuar sobre los osteoblastos de forma indirecta modulando su respuesta a la acción de diversos agentes como la hormona paratiroidea (PTH), 1,25 dihidroxivitamina D3, prostaglandinas y factores de crecimiento.

Los glucocorticoides aumentan la sensibilidad de los osteoblastos a la PTH, aumentando el número de receptores para la PTH, y la respuesta de la adenilato-ciclasa a esta hormona, hecho observado en cultivo de

osteoblastos derivados de calota fetal de rata y de osteosarcoma de ratón, con el consiguiente incremento de la producción de AMPc.

Asimismo, se ha sugerido una regulación del número de receptores de 1,25 dihidroxivitamina D3 identificados en osteoblastos por parte de los glucocorticoides. Así, en cultivo de osteoblastos derivados de calota fetal de rata se ha demostrado un aumento del número de receptores de calcitriol, tras tratamiento con glucocorticoides, debido, probablemente a una inhibición de su degradación, produciéndose, como consecuencia, un aumento de la magnitud de las biorrespuestas dependientes de la 1,25 dihidroxivitamina D3. Por otra parte, se ha demostrado, en cultivo de células derivadas de ratón que los glucocorticoides aumentan la sensibilidad celular al calcitriol. Esta potenciación por parte de los glucocorticoides de la actividad del calcitriol iría en paralelo con la previamente descrita de la PTH. Así, a través de la regulación del número de receptores de estas dos hormonas, los glucocorticoides podrían ejercer parte de sus acciones de forma indirecta, amplificando la respuesta de estas hormonas.

Sin embargo, los efectos de los glucocorticoides sobre los receptores de calcitriol varían según las diferentes especies. Así, en cultivo de osteoblastos de ratón y de células derivadas de osteosarcoma humano, se ha demostrado una disminución del número de receptores del calcitriol tras tratamiento con glucocorticoides, al inhibir la transcripción de RNAm del receptor de vitamina D.

Los glucocorticoides modifican la producción de prostaglandinas, principalmente PGE2, por parte de los osteoblastos, inhibiendo su síntesis y

produciéndose, seguidamente, una disminución en la síntesis de DNA que es revertida significativamente al añadir PGE2 a los cultivos. Basándose en este hecho, se ha sugerido que la disminución de la proliferación osteoblástica producida por los glucocorticoides podría estar mediada, parcialmente, por un descenso de la síntesis de PGE2.

También se ha demostrado que los efectos estimuladores de los factores de crecimiento sobre la proliferación celular y la síntesis de colágeno son directamente inhibidos por los glucocorticoides:

- ❖ IGF-I: En cultivo de osteoblastos de rata y humanos se ha demostrado que dosis farmacológicas de glucocorticoides (cortisol a dosis 10^{-6} M) inhiben la expresión de IGF-I, probablemente de forma directa, ya que esta inhibición es ya aparente a las 6 horas del inicio del tratamiento con glucocorticoides. Asimismo, se ha demostrado que la disminución de PICP inducida por los glucocorticoides se normaliza tras la adición de IGF-I al medio de cultivo.
- ❖ Este hecho sugiere que algunos de los efectos de los glucocorticoides sobre la formación ósea pueden ser mediados por el descenso de IGF-I. Además, se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyen los niveles de proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) en cultivo de osteoblastos derivados de rata y de osteoblastos humanos, indicando que parte de las acciones de estos fármacos pueden deberse a la regulación de la producción de estas proteínas, modulando como consecuencia y de forma indirecta, los niveles de IGF-I.

- ❖ TGF- β : Los glucocorticoides alteran la unión de TGF β 1 a los osteoblastos, disminuyendo sus efectos anabólicos a nivel óseo. En cultivo de osteoblastos derivados de calota fetal de rata, el tratamiento con cortisol (100 nM) reduce los efectos estimulatorios de TGF- β 1 (una de las 3 isoformas de TGF- β) sobre la replicación celular y la síntesis de colágeno, al disminuir su unión a los receptores implicados en la transducción de la señal intracelular (complejos de unión I y II), y favorecer su unión al complejo receptor tipo III, sitio de reserva de TGF- β extracelular. ²

REGULACIÓN PARACRINA DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLASTICA.

Proteínas morfogenéticas:

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son sintetizadas por los OB y quedan incluidas en la matriz ósea. Son esenciales durante la organogénesis. Su efecto mejor conocido consiste en promover la diferenciación de las células mesenquimales hacia condrocitos y osteoblastos, de manera que inducen la formación de cartílago y su transformación posterior en hueso. La activación de la transcripción del factor Cbfa1 desempeña en ello un papel clave, aunque no es el único mecanismo implicado. Las BMPs tienen una utilidad potencial evidente para promover la consolidación de las fracturas, la reparación de defectos óseos, y en ciertas enfermedades degenerativas de la columna. No está claro su posible papel en el remodelado óseo normal. Desde luego, algunos miembros de esta familia podrían favorecer la formación de OB, mientras que otros ejercen efectos quimiotácticos sobre los monocitos y parecen promover la

diferenciación de los OC y prolongar su supervivencia. Además, recientemente se ha señalado que la BMP-2 puede favorecer la actividad de los OC maduros, incrementando la expresión de catepsina K y anhidrasa carbónica.³

Receptor activador y diferenciador de los osteoclastos, (RANK), Ligando del RANK (RANKL).

Antes hemos mencionado el acoplamiento existente a nivel de las unidades de remodelado entre OC y OB y por el cual la fase de resorción osteoclástica se sigue de una fase de formación de hueso nuevo por los OB y se ha comentado que puede estar mediado por la liberación de factores de crecimiento desde la matriz recientemente resorbida.

Pero entre las células óseas existe también una interrelación en sentido opuesto, desde los OB hacia los OC. Así, en diversos modelos experimentales se ha comprobado que los OB y las células del estroma desempeñan un importante papel en la osteoclastogénesis.

Los mecanismos incluyen probablemente tanto la producción de factores solubles como otros que implican contacto entre estas células accesorias y los precursores de los OC.⁷¹ Por otro lado, se ha comprobado que los efectos promotores de la resorción ósea que manifiestan diversos mediadores hormonales (PTH, calcitriol) o paracrinós (IL-1, por ejemplo) requieren la presencia de esas células accesorias.

Eso sugiere que, en respuesta a esos estímulos, los OB producen alguna señal que a su vez es la que induce la diferenciación de los precursores osteoclasticos o estimula la actividad resorptiva de los OC maduros.

La búsqueda de ese “factor de acoplamiento” entre OB y OC ha sido objeto de mucha atención por parte de los investigadores del remodelado óseo. A lo largo de los años se han ido proponiendo diversas moléculas como candidatos, sin que ninguna llegara a confirmarse.

Sin embargo, la reciente caracterización de la osteoprotegerina (OPG) y otras moléculas relacionadas con ella ha arrojado nueva luz sobre este campo.

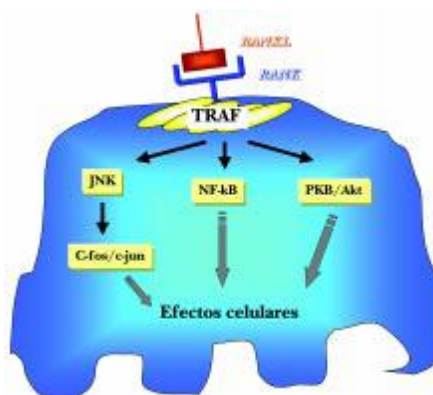
Dichas moléculas se han ido identificando en diferentes sistemas experimentales, encaminados tanto al estudio del tejido óseo como del sistema inmune, lo que ha conducido a una nomenclatura confusa.

RANK es un receptor de membrana, constituido por 616 aminoácidos, que está presente en los precursores de los OC y otras células (células dendríticas, linfocitos T y B y fibroblastos).

El gen del RANK está situado en el cromosoma 18. El ligando del RANK, el RANKL, es una proteína transmembrana de 317 aminoácidos que se expresa en muchas células, incluidas las OB, las células del estroma de la médula ósea y diversos componentes del sistema inmune.

En realidad, hay varias formas de RANKL, algunas de las cuales carecen de región transmembrana y parecen ser segregadas en forma soluble. En cualquier caso, la unión del RANKL al RANK induce expresión de TRAF-6 (factor asociado al receptor del TNF; esencial en la transmisión del mensaje), activación de los osteoclastos y otras señales intracelulares que conducen a la modificación de la actividad o la diferenciación de las células que expresan el RANK, como las de la línea osteoclástica (Figura 8).

Figura 8. Mecanismos intracelulares de transmisión de la señal del RANKL (basado en Hofbauer



Fuente: Riancho J , Gutiérrez G , Factores reguladores de la resorción ósea. Rev metabolismo óseo y mineral, 2003, 1(2).

Los ratones transgénicos en los que se ha bloqueado la expresión de RANK carecen de OC y, en consecuencia, desarrollan una forma de osteopetrosis. Además presentan algunas deficiencias de linfocitos T y B y carecen de ganglios linfáticos. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia fisiológica del sistema RANK/RANKL en el hueso y el sistema inmune. El RANKL no sólo es un factor clave en la inducción de la diferenciación de los precursores de los OC, sino que también estimula la actividad resorptiva de los OC maduros y previene su apoptosis. Recientemente se ha sugerido que

los propios OC sintetizan una forma soluble de RANKL que puede favorecer su supervivencia al inhibir la apoptosis precoz. La osteoprotegerina (OPG) es una proteína de 380 aminoácidos, perteneciente, al igual que el RANK, a la llamada superfamilia del receptor del TNF. Pero la OPG carece de regiones de unión a la membrana celular y es segregada en forma soluble. El gen se encuentra en el cromosoma. Es sintetizada por los OB y otras células de muchos tejidos (pared vascular, sistema inmune, etc). Cuando la OPG se fija al RANKL impide la unión de éste a su receptor RANK y, por tanto, la inducción de la diferenciación de las células de la estirpe osteoclástica (Figura 9). Además la OPG puede reducir la capacidad de los OC para adherirse a la superficie del hueso, paso clave en el inicio de la resorción.



Figura 9 El sistema RANKL/OPG (osteoprotegerina)

Fuente: Riancho J, Gutiérrez G , Factores reguladores de la resorción ósea. Rev metabolismo óseo y mineral, 2003, 1(2).

Los ratones transgénicos que sobreexpresan OPG desarrollan osteopetrosis, mientras que aquellos en los que se ha bloqueado la expresión de OPG presentan osteoporosis, lo que sugiere que la secreción de OPG desempeña un papel importante en la homeostasis esquelética.

En síntesis, los OB y las células del estroma de la médula producen RANKL, que al fijarse al RANK de los precursores osteoclásticos estimula su diferenciación y la formación de OC. Sin embargo, también sintetizan OPG, que inhibe la osteoclastogénesis. Presumiblemente, pues, la expresión diferencial de estas moléculas desempeña un papel fundamental en la regulación de la osteoclastogénesis por parte de las células de tipo osteoblástico y del estroma. Los mecanismos que regulan la expresión de RANKL y OPG son sólo conocidos en parte, pero se sabe que son moduladas por diversas hormonas calciotropas y por otros factores humorales. Así, diversos factores pro-resortivos como el calcitriol, la PTH, los glucocorticoides, la IL-1, la IL-11 o la PGE2 estimulan la producción de RANKL.^{80,82,83} Los glucocorticoides reducen los niveles de OPG.⁸⁴ Por el contrario, la IL-18 incrementa la producción de OPG ⁸⁵ y los estrógenos inhiben la síntesis de RANKL y aumentan la de OPG, lo que tiende a inhibir la actividad osteoclástica y constituye, por tanto, uno de los mecanismos mediadores del efecto anti-resortivo de estas hormonas.

La IL-4, citocina que ejerce un potente efecto inhibitor de la osteoclastogénesis, actúa, al menos en parte, a través de la inducción del factor de transcripción STAT6, el cual a su vez inhibe la fijación del factor NF- κ B al ADN, paso necesario para que la activación del RANK induzca la diferenciación de los OC.

Actualmente la OPG puede medirse en suero con inmuno ensayos específicos. En los estudios efectuados no se han encontrado asociaciones claras entre los niveles séricos de estrógenos y los de OPG, ni entre éstos y la masa ósea. Sin embargo, estos resultados negativos no excluyen la

importancia del sistema OPG/RANK/RANKL en la patogenia de la osteoporosis. Las concentraciones séricas de OPG no necesariamente son un buen reflejo de lo que ocurre en el microambiente óseo, pues la OPG es producida en múltiples tejidos, incluyendo las paredes vasculares. De hecho, en un estudio con biopsias óseas humanas, se encontró una correlación positiva entre los índices de remodelado óseo, por un lado y el cociente entre la expresión de RANKL y OPG, por el otro.

CAPÍTULO 5

FISIOLOGÍA EN EL MOVIMIENTO DENTAL.

5.1 RESPUESTA DEL HUESO EN ESTRÉS AGUDO Y CRÓNICO.

El estrés es capaz de ejercer diversas acciones sobre las estructuras óseas del proceso alveolar durante el movimiento dental, esta acción podría expresarse a través de la modificación de alguno de los mecanismos de regulación hormonal que acabamos de analizar.

En muchas ocasiones tales modificaciones óseas se producen, por una incidencia directa consecuencia de el estrés, los efectos sobre el hueso son mediados entonces por el correspondiente aumento de los glucocorticoides circulantes.

De acuerdo a los mecanismos y procesos antes revisados entendamos que el complejo proceso del estrés se divide en dos en estrés agudo y crónico el cual tiene diferente impacto en el movimiento dental que se describirá a continuación.

En el estrés agudo el hueso presenta actividad de reabsorción aumentada y un ciclo de remodelado óseo reducido, como consecuencia una pérdida de masa y trabeculado óseo, teniendo así una mayor elasticidad, en la cual el movimiento dental se lleva a cabo con más facilidad lo cual se atribuye al incremento en la tasa de recambio óseo y a una disminución significativa en la densidad ósea. En esta condición en la cual el estrés es agudo, el hueso y

el organismo tiene la capacidad de adaptación, puede reprogramar sus mecanismos a la normalidad, cuando los niveles de glucocorticoides bajan, sin que exista una alteración permanente en sus funciones normales.

En cambio en situaciones en las cuales el estrés se convierte en crónico la capacidad de adaptación del organismo supera los límites de la normalidad sin que exista una adaptación del organismo, alterando el eje hipofisiario adrenal, dando como resultado una hipersecreción de glucocorticoides adrenales. Como hemos comentado, el exceso de glucocorticoides causa una reducción de la formación de hueso.

Por otra parte, es de común aceptación que los cambios provocados por los glucocorticoides en el hueso y en la homeostasis del calcio son el resultado de un efecto directo sobre los osteoblastos (Denipster, 1989).

Es lógico pensar que los glucocorticoides constituyen un punto de paso importante de esta relación estrés-alteraciones óseas.

Probablemente los glucocorticoides también actuando sobre otros sistemas de regulación endocrina, tales como el responsable del control mineral, hecho que ya intuíamos dada la estrecha relación entre el metabolismo mineral y óseo, proponiendo esta vía como una de las probables formas en que los factores ambientales ejercerían su acción sobre el hueso.

La pérdida de hueso pueda obedecer a una reducción del componente orgánico (celular), al mismo tiempo que el componente residual esta mineralizándose en exceso. Obviamente tal situación conlleva una patología

clara ya que la pérdida de masa ósea coincidiría con una menor elasticidad y una mayor dureza del hueso que lo hará el movimiento dental más lento y se llevará acabo con más dificultad. ³

CONCLUSIONES

El estrés es un punto fundamental en el tratamiento ortodóntico, tiene un papel muy importante en el metabolismo óseo para regular el movimiento dental, ya que la matriz ósea y mineralizada está disminuida por los procesos que se suscitan en este estado.

El movimiento dentario ortodóntico será más rápido en animales con un alto metabolismo óseo que en aquellos con un metabolismo normal, partiendo del hecho que el movimiento dentario es directamente dependiente del proceso de recambio óseo y la una densidad ósea disminuida, hacen que la fuerza aplicada en el diente se lleve acabo con más facilidad en el movimiento dental.

Esto da la pauta para seguir investigando el estrés en pacientes tratados con ortodoncia, y aprovechar los factores que afectan nuestra vida cotidiana y utilizándolos para un tratamiento mas rápido y con resultados favorables.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1 Vázquez C, *Psicología medica, Sicopatologia y psiquiatría I*, 1990,5ª ed. España Editorial Mc graw Gill, , Pp 561-577.

2 <http://pcvc.smiter.com.ar/virtual/cvirtesp/cientesp/cboskis.htm#estress#estres>.

3 http://www.alcmeon.com.ar/7/25/alc25_02.htm.

4 lamoglia E, *El triangulo del dolor*, 1995,2ª ed. , México, Editorial Grijalbo Pp 61-933.

5 Días R, Aguilar V, Santillán R, Figueroa, *Estrés y embarazo*, Rev ADM 1999;44, Pp 27-31.

6 Gyton A, *Tratado de fisiología medica*,11ª ed.Madrid. Editorial Interamericana 2006 Pp 944-957.

7 Canut J .*El paciente de ortodoncia; relaciones humanas y comunicación profesional*, 2ª ed. Barcelona España.Editorial Doyman 1994, Pp 197-199.

8 Finn G. *Histología* 3ª. Ed. Editorial Panamericana 2006. Pp 212.

9 [http:// www.herbogemenis.com/estres.html](http://www.herbogemenis.com/estres.html).

10 Gonzalo A, Uribe R. *Ortodoncia teoría y clínica*, 2ª ed. España, Editorial Corporaciones para Investigaciones Biológica. 2004.Pp 176-189.

- 11 Rodríguez M, Marichi E, Currais M.T. Abeleira, *Efecto de estrés sobre el movimiento dental*, Rev Esp, 2006; 220-226.
- 12 William R, Proffit, Henry W, Fiel Jr, *Ortodoncia teórica y practica* ,2ª ed, Madrid España, Editorial Mosby 1996, Pp 266-286.
- 13 Canut JA. *Ortodoncia clínica y terapéutica*, 2ª.edición Barcelona España Editorial Masson, 2000, Pp 255-273.
- 14 Graber T. *Ortodoncia principios generales y técnicas*, 2ªed . Buenos Aires, Editorial Panamericana 1997 Pp.
- 15 Moyers RE. *Manual de ortodoncia* 4ªed, Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2000. Pp. 304-326.
- 16 Riancho J, Gutiérrez G. *Factores reguladores de la resorción ósea*. Rev metabolismo óseo y mineral, 2003, 1(2),51-66.
- 17 Hernández M, Victoria Mª, *Análisis de los efectos de los glucocorticoides sobre la proliferación celular en la síntesis de colágeno*, tesis doctoral, Barcelona 23 de octubre 2003.
- 18 Weinstein RS Chen J Powwers CC, Stewart SA, Landers R, Bellido T, et al, *Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induce osteoclast apoptosis by glucocorticoids*.J Clin Invest .2002;1041-8

19 Samano R, Lezama D. *Influencia de las prostaglandinas en el movimiento dental ortodónico*, Rev. Asoc. Dent. Mex, 1999, Vol. 44,Nº 2,Pp 59-63.

20 Villalobos G. *Glucocorticoides*, Centro Nacional de Información de medicamentos, Agosto, 2003,Pp1-55.

21 García S,Villanueva R, Bojailil R, Montaña LF, Masso LF, Ramirez AV, *Determinación de la producción de interleucina 1b al estímulo mecánico en osteoblastos humanos cultivados in Vitro*, Rev. Asoc. Dent. Mex, 2003, Vol. 60,Nº 3,Pp 85-89.

[22http://www.herbogemenis.com/estres.html](http://www.herbogemenis.com/estres.html)

[23http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/ortodoncia/articulos_revision/9_revision.html](http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/ortodoncia/articulos_revision/9_revision.html)

[24http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/IntegradoTercero/ApFisiopSist/endocrino/CortezaSuprarr.html](http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/IntegradoTercero/ApFisiopSist/endocrino/CortezaSuprarr.html)

[25http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/X/3/X3035601.pdf](http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/X/3/X3035601.pdf)

[26http://encolombia.com/reumatologia7100-osteoporosis1.htm](http://encolombia.com/reumatologia7100-osteoporosis1.htm)