



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EL USO DE BIFOSFONATOS Y ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO EN ORTODONCIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

HÉCTOR GUSTAVO ALVARADO OLMEDO

TUTOR: Esp. RAÚL CÁZARES MORALES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 madre María del Rocío Olmedo Castillo, que, sin su apoyo e incansable amor, no hubiera llegado hasta donde estoy hoy en día, por mostrarme que, aunque la vida es difícil, siempre habrá alguien que te ayude a superar obstáculos o situaciones difíciles y que hoy es mi motor para continuar con muchas cosas.

A mi padre David Alvarado Pérez, aunque estamos tan distanciados, nunca me dejó solo, y siempre tuvo tiempo para escucharme y apoyarme en lo que necesitara.

A mi hermano Steven, que siempre me ayudó, incluso en situaciones que ni él entendiera, y que siempre me animaba de alguna u otra manera durante todo este camino.

A mis amigos Julio Hernández, Carlos Serrano, que son mis amigos y también un gran apoyo durante la carrera y también en esta etapa.

A mi novia Liliana Peña, que durante esta etapa de escribir la tesina y terminar esta última fase de la escuela me estuvo apoyando y animando a terminar con gran esmero y amor.

A mis amigos Julio Hernández, Liliana Peña, Diego Méndez, Emmanuel Cardoso, Katya Belderrein, Iván Contreras, Arturo Baez, Lorena Rivera, Gerardo Cruz, son algunos de los amigos que tengo de la facultad y de los cuales aprendí mucho y no solo eso, me llevo muchas experiencias y gratos recuerdos.

A mi tutor el Dr. Raúl Cazares Morales, que por su paciencia y apoyo fue posible este trabajo que hoy presento.

Muchas gracias a todos, pero sobre todo a la Universidad Nacional Autónoma de México que me abrió las puertas y que en ella estoy terminando de forjar esta gran etapa.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	5
1. CAPÍTULO 1 BIFOSFONATOS	
1.1 Generalidades.....	6
1.2 Farmacocinética y farmacodinamia.....	10
1.3 Bifosfonatos y su uso médico.....	16
1.4 EL uso de bifosfonatos en la ortodoncia.....	20
2. CAPÍTULO 2 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	
2.1 Generalidades.....	27
2.2 Farmacocinética y farmacodinamia.....	31
2.3 Uso médico del ácido acetilsalicílico.....	35
2.4 El uso del ácido acetilsalicílico en la ortodoncia.	38
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos tienen una afinidad ávida al hueso por tener un efecto antirresortivo óseo muy potente. Todos los bifosfonatos comparten una estructura química que consta de la unión de dos ácidos fosfónicos a un carbono, con dos extremos libres que pueden ser modificados para cambiar la afinidad por hueso y potencial antirresortivo.

Los bifosfonatos son útiles para la prevención y el tratamiento de osteoporosis y/u osteopenia y algunas otras condiciones que impliquen un incremento en la remodelación ósea. Los bifosfonatos se han aplicado como tratamiento de muchas condiciones anormales que implican remodelado y reabsorción ósea, tales como la miositis osificante progresiva, displasia fibrosa, osificación heterotrópica, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, en hipocalcemia después de una cirugía debido a hiperparatiroidismo, cáncer metastásico con involucramiento óseo.

Los bifosfonatos que hoy en día son comúnmente recetados y que hasta cierto punto inhiben el movimiento de los dientes, y que en algunos casos puede aumentar la incidencia de osteonecrosis.

El ácido acetilsalicílico es un analgésico que es considerado como un COX-1, a lo cual también resulta como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, pero no sólo en eso, es un fármaco que es utilizado con varios fines terapéuticos, desde dolores musculares, cefaleas, e incluso en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Las prostaglandinas son un potente estimulador de la resorción ósea durante el tratamiento ortodóncico y también son un factor importante para el remodelamiento óseo dado después del movimiento dental.

OBJETIVO

Identificar la importancia de los efectos que tienen los bifosfonatos y el ácido acetilsalicílico en el ámbito de la consulta y tratamiento ortodóncico, y como las fuerzas ortodóncicas activan la reabsorción y remodelación ósea y cómo la importancia de esto se ve involucrado durante la toma de dichos fármacos.

1. CAPÍTULO 1 BIFOSFONATOS

1.1 Generalidades

Los bifosfonatos tienen una importante afinidad por la hidroxiapatita del hueso, tanto in vitro como in vivo, esa es la base de su uso clínico. Son análogos resistentes a enzimas pirofosfato, que normalmente inhibe la mineralización ósea y son inhibidores de la resorción ósea y su efecto se basa en la reducción de la actividad osteoclástica, y el incremento de su apoptosis, la reducción en la resorción ósea se da de una forma dependiente a la dosis.^{1,2,3.}

Los bifosfonatos son medicamentos que suprimen la resorción ósea y se prescriben comúnmente para prevenir enfermedades óseas benignas y malignas, así como la osteoporosis.²

Existen bifosfonatos que son administrados por vía intravenosa para prevenir eventos óseos relacionados a formas malignas o severas de una osteogénesis imperfecta. EL pamidronato intravenoso y el ácido zoledrónico son unos de los más utilizados en el aspecto clínico, regularmente se utilizan mensualmente en la primera fase del tratamiento de osteoporosis y osteopenia (fig.1).¹



Fig.1 Paciente con osteoporosis con 10 años de tratamiento de alendronato, donde se observan amplias zonas de hueso esclerótico, pero sin focos de osteonecrosis.

Recientemente se descubrió que el ácido zoledrónico ha mostrado efectividad en la reducción de fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales e incluso en fracturas de cadera, en un 70%, 25% y 41% respectivamente.¹ Una de las complicaciones de la utilización de los bifosfonatos puede ser una úlcera esofágica, que muchas veces se da por el uso inapropiado del medicamento.

Siendo un análogo de los pirofosfatos inorgánicos, pueden llegar a tener una gran afinidad al calcio, con lo cual ocasiona que uno de sus sitios de acción sean las zonas óseas donde ocurren recambios óseos significativos, lo que va a ocasionar que tenga una preferencia por la hidroxiapatita expuesta en esas zonas y disminuir la actividad que conlleva a la reabsorción ósea.

El efecto antirresortivo en el hueso va a estar mediado intracelularmente por la ingesta del medicamento.

Incluso se ha demostrado que después del consumo de bifosfonatos en un lapso de 6 a 12 meses, ha habido casos en los que pacientes con enfermedad periodontal, se pudieron observar clínicamente una mejoría gradual en la enfermedad periodontal.

Existen muchos tipos de bifosfonatos, entre ellos el alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risendronato, entre otros más, los cuales, algunos son manejados para su administración, ya sea vía intravenosa y algunos en una presentación de tableta. Aunque los estudios indican que los bifosfonatos que se pueden administrar de las dos formas tienen el mismo grado de efectividad por lo prolongado de su vida media, por otro lado, los bifosfonatos que son administrados por vía intravenosa son los más utilizados para tratar condiciones médicas múltiples, ya sea desde mieloma, enfermedad de Paget severa, condiciones donde existe hueso metastásico de distintas clases de cáncer, e incluso la hipercalcemia. Cuando existe un nivel de absorción gradual en el cuerpo, los bifosfonatos pueden disminuir el recambio óseo y llevarlo a un límite donde se da una mínima destrucción, disminuye el porcentaje de fracturas, de hipercalcemia, de igual forma disminuye el dolor de los pacientes con mieloma múltiple (fig.2).¹



Fig.2 Paciente con antecedente de Mieloma múltiple tratado con bifosfonatos.

Los bifosfonatos incluso son administrados a pacientes pediátricos que tienen osteoporosis o con alguna condición de lesión lítica ósea, así como con osteogénesis imperfecta.

Así como son utilizados en niños, también algunos bifosfonatos como el alendronato, risedronato y el ibandronato, son comúnmente usados en el tratamiento de osteoporosis y osteopenia que se dan en una situación de peri o postmenopausia, que por lo que podemos saber es que la osteoporosis regularmente afecta con mayor incidencia a las mujeres, y según las estadísticas, la osteoporosis afecta alrededor de 8 millones de mujeres y 2 millones de hombres en los Estados Unidos nada más.

1.2 Farmacocinética y farmacodinamia

En el pasado, los bifosfonatos fueron llamados difosfonatos, un término que se decidió cambiar para evitar confusiones. Los bifosfonatos están relacionados a pirofosfatos compuestos, los cuales son utilizados en su mayoría en pastas dentales como agentes que tienen acción anti sarro.²

Tienen una evidente afinidad a sitios donde el hueso presenta resorción ósea, por el incremento en el consumo de las placas de crecimiento, sitios de tumores, injertos óseos.

Los pirofosfatos son fácilmente sintetizados vía hidrólisis y eliminados. Gracias a su sustitución de carbono por oxígeno, los bifosfonatos son completamente resistentes a la descomposición hidrolítica, gracias a esto, se puede explicar que se da una acumulación en la matriz ósea, con una vida media de 11 años aproximadamente en el hueso, como en el caso del alendronato (fig.3 y fig.4). Complementando lo anterior, cuando existe una sustitución del nitrógeno contenido en las cadenas de carbono de los bifosfonatos, puede potenciar el medicamento, y aumenta la toxicidad en conjunto.²

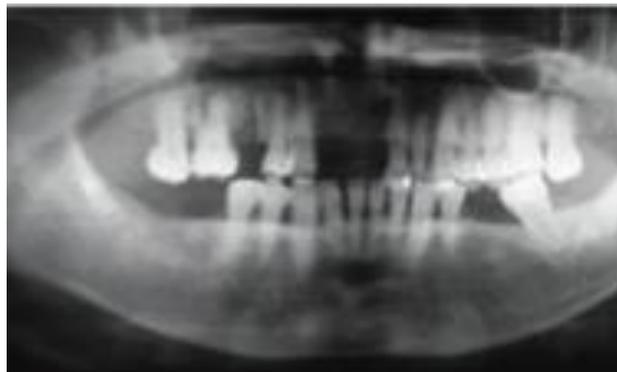


Fig.3 Radiografía panorámica de paciente bajo tratamiento de alendronato por osteoporosis por 10 años.



Fig.4 Paciente femenino con tratamiento de alendronato por osteoporosis por 10 años.

La acción biológica fundamental de todos los bifosfonatos es la de ser un inhibidor de la resorción ósea, así, por lo tanto, también del recambio y remodelamiento óseo. La acción y efecto de este antiosteoclástico o antirresortivo es el efecto que causa, que es la inhibición y/o la muerte celular de los osteoclastos.

Cuando se administra por vía intravenosa o vía oral un bifosfonato, se puede ligar fácilmente a los cristales de hidroxiapatita que se encuentran en todas las superficies óseas, cuando se administran repetidas dosis del medicamento, se llega a formar un acumulamiento en la matriz ósea. Durante un remodelamiento óseo normal, los osteoclastos, reabsorben el hueso y de igual forma el bifosfonato, cuya función se basa en ser un análogo de los lípidos isoprenoides difosfatos. Estos lípidos isoprenoides son esenciales para los mecanismos de la enzima guanósina trifosfato, la cual previene la apoptosis (muerte celular) de los osteoclastos. Microscópicamente, se observan los osteoclastos de una manera que pierden el sentido cuando se sitúan en ciertos puntos de reabsorción, en los cuales, se retraen de la superficie ósea y posteriormente mueren, sin la reabsorción del hueso y las proteínas ligadas al hueso, liberadas, así como las proteínas morfogénicas, y los factores de crecimiento 1 y 2, ligados a la insulina, el hueso viejo no se remueve y los osteocitos no se forman.

Después de que el bifosfonato se encuentra en el torrente sanguíneo, se une rápidamente a la hidroxiapatita expuesta en la matriz ósea y el exceso de medicamento sale del cuerpo a través de los riñones. En general, del 50% al 60% de la droga está unida a los huesos, y el resto se excreta rápidamente a través de los riñones durante varias horas. Sin embargo, se puede unir más medicamento selectivamente al hueso si existen más sitios de renovación ósea activa durante este tiempo de distribución o si la función renal del paciente está disminuida. La distribución del fármaco a los tejidos no calcificados es transitoria. En el esqueleto, el hueso es cortical o trabecular. El hueso trabecular, que representa solo el 20% del esqueleto, tiene un 80% del recambio óseo. Se observó que el alendronato se concentraba de 2 a 3 veces más en el hueso trabecular.⁴

EL hueso que logra sobrevivir más allá es considerado con esperanza de vida. Ya que el osteocito, tiene una vida media, eventualmente, con el tratamiento, muere, y deja por un lado al hueso muerto. El osteocito a diferencia del osteoblasto no forma hueso nuevo, sino que es el encargado de ser un mecano-receptor para mantener una matriz mineral del hueso aun existente, por lo tanto, si los osteocitos sobreviven al proceso, puede agregar más matriz mineral al hueso.²

Un problema clínico que presenta la inducción de los bifosfonatos es que pueden inducir osteonecrosis a causa del acúmulo de la construcción de matriz ósea. Solo el 0.64% de los bifosfonatos que son administrados por vía oral, son absorbidos por el intestino delgado, cerca del 30% al 40% es eliminado por vía renal. Entonces, por lo tanto, solo el 0.50% llega al hueso. La vida media del medicamento ya sea por vía oral o intravenosa, es alcanzada con una rapidez, cerca de 30 min a 2 horas, lo que revela su absorción en la matriz ósea.

Recordemos que la farmacocinética es la evolución de un fármaco respecto a su concentración en el cuerpo humano, lo cual incluye la absorción, distribución a los tejidos, metabolismo y eliminación.²

La biodisponibilidad es la fracción del medicamento que alcanza el torrente sanguíneo después de su administración y esto va a depender de la cantidad absorbida y esto a su vez de la cantidad que pasa por el primer paso del metabolismo que es en el hígado. La biodisponibilidad de un bifosfonato administrado por vía oral es muy baja, por lo regular de un 2% o menos, mientras que los administrados por vía intravenosa van a ser de un 100%. El medicamento es pobremente absorbido por la porción superior del intestino delgado debido a su baja lipofiliidad, lo cual limita gradualmente el transporte celular. Cuando este medicamento es administrado por vía oral en grandes dosis se enlaza a los cationes que se localizan entre las células, lo que incrementa el espacio paracelular, y puede aumentar su biodisponibilidad hasta un 5%. La absorción paracelular del medicamento esta limitada.⁵

El mecanismo de acción de estas sustancias es en primera instancia adherirse reversible o irreversiblemente a la hidroxapatita presente en todos los tejidos duros del organismo. Se han observado dos mecanismos de acción de estas sustancias dependiendo de la presencia de nitrógeno o no en su estructura química. En el caso del etidronato, el bifosfonato menos potente de todos, no nitrogenado y de bajo peso molecular, es bien conocida su característica de poder ser metabolizado por el organismo. Tiene una actividad antirresortiva ligera, porque induce a apoptosis de los osteoclastos mediante la activación de la vía intracelular de las caspasas, la vía natural.

Los bifosfonatos nitrogenados ejercen su actividad antirresortiva, que es la que se persigue principalmente en los tratamientos para osteopenia, osteoporosis y quimioterapia, primero uniéndose a la hidroxapatita del hueso y cuando el osteoclasto está realizando su actividad antirresortiva, incorpora el bifosfonato que se encontraba en el hueso dentro de su citoplasma e induce a muerte celular programada de los osteoclastos, por la afectación de la prenilación de las proteínas de dichas células, inhibiendo la vía del mevalonato la cual está involucrada con la síntesis de colesterol.

Este, es un componente esencial de las membranas celulares de las células eucariotas y la reducción de la síntesis de colesterol induce a apoptosis. Al morir los osteoclastos, pierden su capacidad de adhesión, su actividad metabólica y se pierde también la capacidad de regeneración del hueso.⁶

La fisiología ósea está mantenida por el equilibrio entre la función osteoblástica y la osteoclástica. Estas células trabajan por medio de proteínas de señalización que las hace interactuar en la Unidad Metabólica del Hueso, para que el resultado final consista en hueso nuevo, joven y sano. Los osteoblastos producen osteoprotegerina la cual es una proteína que se une con los receptores RANK de los osteoclastos, ejerciendo una actividad inhibitoria de los mismos. Pero a su vez los osteoblastos pueden producir otra proteína llamada RANK L, la cual es inductora de la actividad osteoclástica. Por su parte los osteoclastos liberan después de su actividad resorptiva fragmentos de colágeno I (dentro de estos los terminales de la cadena que pueden ser detectados en plasma por medio de la prueba de laboratorio CTX o C-terminal cross-linking telopeptide), Proteínas Morfogénicas de Hueso (BMPs), factores de crecimiento parecidos a la insulina 1 y 2, todos ellos factores de señalización cuya función es influir en la diferenciación de células mesenquimales adyacentes en osteoblastos, para de esta manera iniciar la reparación del hueso que presentaba daño o estaba viejo.

Después de que el medicamento se une al hueso, se considera inactivo hasta que se libera durante la remodelación ósea. El medicamento liberado podría ser transportado al osteoclasto, rebotar a otro sitio de hidroxapatita expuesta o ser eliminado por los riñones. Cuando se transporta a la célula de osteoclastos, inhibe la función celular y acorta la vida útil de la célula. La cantidad de fármaco liberado del hueso depende de la tasa de renovación ósea.

La vida media de eliminación ósea terminal de este grupo farmacológico es variable, pero puede ser extremadamente larga: ibandronato, 10-60 horas; ácido zoledrónico, 146 horas; risedronato, 480 horas; pamidronato, 300

días; y alendronato, más de 10 años. Sin embargo, los datos de vida media terminal pueden ser confusos para la relevancia clínica.⁴

1.3 Bifosfonatos y su uso médico

Los bifosfonatos intravenosos como pamidronato, el zoledronato, han sido aceptados por la FDA para tratamientos específicos y para la estabilización de la osteólisis de casos en los que se presentan depósitos metastásicos malignos en hueso, y para reducir la hipercalcemia asociada a ciertas formaciones malignas.²

Los bifosfonatos orales como el etidronato o el tulidronato son los de primera elección en el tratamiento para pacientes con la enfermedad de ósea de Paget, en tanto otro bifosfonato muy prescrito y aceptado por la FDA para el tratamiento de osteoporosis y de osteopenia, es el alendronato. La FDA da la pauta que no es necesario en muchos casos utilizar el medicamento de alguna marca en específico, ya que incluso en múltiples casos, se utilizan algunos que no son de patente para tratar pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta severa, displasia fibrosa, osteoporosis juvenil, enfermedad de Gaucher y osteoporosis inducida esteroideamente, a nivel hospitalario se utilizan como medida preventiva o tratamiento donde se tenga sospecha de metástasis. Como se ha mencionado. En los pacientes con una situación post menopaúsico, se administra para intentar evitar la pérdida de hueso en la enfermedad periodontal. Sin embargo, debido a los riesgos ahora reconocidos de desarrollar osteonecrosis en el maxilar o mandíbula inducido por bifosfonatos, estas indicaciones ya no se llevan a cabo.

Debido a que la acción terapéutica y la toxicidad de los bifosfonatos tanto intravenosos como orales se deben a sus efectos sobre los osteoclastos, es esencial comprender el papel que desempeña esta célula en la renovación y remodelación ósea normal.

Los bifosfonatos son liberados cuando se produce la resorción ósea mediada por osteoclastos, quedando expuestos dichos osteoclastos a su efecto tóxico. Los compuestos de primera generación, como los del etidronato, actúan promoviendo la apoptosis de los osteoclastos, los compuestos de la segunda generación, como el risedronato, con una cadena lateral que contiene nitrógeno, presentan mayor potencia y evitan

la acción de los osteoclastos inhibiendo las reacciones de prenilación necesarias para que las proteínas funcionales se fijen en la membrana.⁷

Los osteoclastos se desarrollan a partir de precursores de osteoclastos en la médula ósea que han progresado hacia el linaje de osteoclastos a partir de células madre mesenquimales de médula indiferenciadas. Estas células precursoras de osteoclastos abandonan la médula ósea como células mononucleares circulantes, se diferencian y se fusionan en células gigantes multinucleadas.

En el ciclo normal de renovación ósea, el osteoclasto comienza a reabsorber hueso en respuesta a la hormona paratiroidea y al activador del receptor del factor nuclear ligando kappa-B desarrollando un borde ondulado en su interfaz con la superficie ósea y secretando ácido clorhídrico a un pH de 1 en un área sellada conocida como laguna de Howship.

Este ácido fuerte desmineraliza la matriz mineral ósea, desencadenando la descomposición del componente orgánico de la matriz ósea por la enzima colagenasa. esta serie de eventos precipita la liberación de proteína morfogénica ósea y factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2, todas las proteínas insolubles en ácido que a su vez promueven la diferenciación de células madre locales y circulantes en osteoblastos y simulan la formación de hueso nuevo. Estos osteoblastos recién diferenciados luego secretan tejido osteoide, dentro del cual quedan atrapados. Con el tiempo, estos osteoblastos se convierten en osteocitos maduros que mineralizan aún más el osteoide en hueso maduro. En términos químicos, el hueso maduro consiste en haces de colágeno helicoidales tipo 1 zurdos, que se entrelazan con cristales de hidroxapatita cálcica a medida que se produce la mineralización. El colágeno en el hueso se conoce como la matriz orgánica de colágeno del hueso. En esta matriz, el osteoblasto también transporta proteínas que se conocen colectivamente como la matriz orgánica no colágena del hueso, que incluye, entre otras, osteocalcina, sialoproteína, BMP, ILG e ILG 2. Estas proteínas participan en el mantenimiento de la matriz ósea y, una vez

liberada de la matriz ósea a través de la resorción osteoclástica, la regeneración de hueso nuevo.⁵

Sin la resorción ósea osteoclástica, no se produce la eliminación del hueso viejo, seguido de la formación de hueso nuevo y más elástico. Un osteoclasto individual mide entre 20 y 40 μm . La reabsorción de un osteoclasto individual da como resultado el área de hueso ahuecada conocida como laguna de Howship (fig.5). La reabsorción de varios osteoclastos forma un área ahuecada más grande del hueso llamada como cortante (fig.6). Un cono de corte seguido de un ensayo de osteoblastos y osteoide se conoce como una unidad metabólica ósea, que mide 0,2 a 0,4 mm de ancho x 1,0 a 2,0 mm de largo. En un adulto, una unidad metabólica ósea simple puede seguir de 6 a 9 meses, a esto se le conoce como sigma.^{2,5}

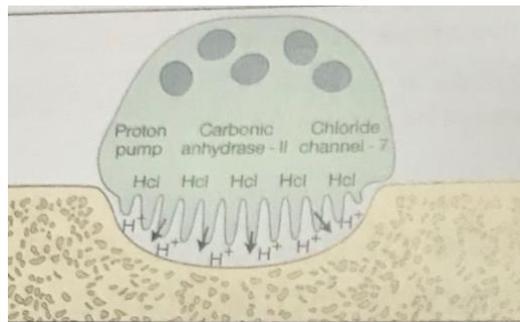


Fig.5 Laguna de Howship

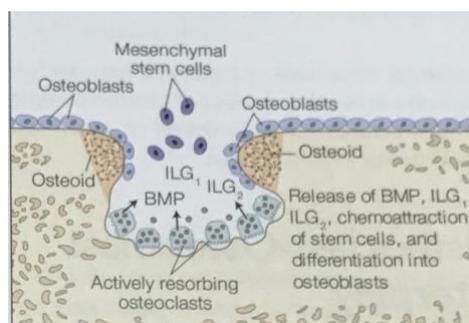


Fig.6 Cono cortante de osteoclastos liberando proteínas morfogénicas óseas, IGF1, IGF2, y otros factores que causan diferenciaciones osteoblásticas.

El envejecimiento del hueso pierde sus osteocitos a través del proceso normal de muerte celular. Como resultado, la matriz orgánica del hueso sufre de mal estado y la matriz mineral se vuelve inelástica, quebradiza y dañada por microfracturas. Los vasos sanguíneos en los canalículos, los canales de Volkmann y los sistemas Haversianos involucionan, dejando el hueso muerto y avascular. Este hueso debe ser reabsorbido y reemplazado; de lo contrario, quedará expuesto o fracturado. De hecho, varias fracturas de fémur subrocantéricas ahora están relacionadas con alendronato extendido.

La osteoporosis es una causa importante de morbilidad, dependencia funcional e institucionalización en los estadounidenses mayores. En 2004, el cirujano general de EE. UU. Publicó un informe titulado Salud ósea y osteoporosis que destacaba el imperativo de salud pública para abordar la osteoporosis y prevenir sus consecuencias relacionadas con la salud. Cada año, esta enfermedad ósea representa 1,5 millones de nuevas fracturas. De estas fracturas, 250,000 son fracturas de cadera que resultan en tasas de mortalidad que exceden el 20 por ciento en mujeres y el 30 por ciento en hombres, hospitalizaciones recurrentes, aumento de visitas al consultorio y, a menudo, la necesidad de atención en instalaciones de tratamiento prolongado.⁸

La absorción de estos fármacos se altera por los alimentos, sobre todo por la leche, por lo que deben tomarse con el estómago vacío. Algunos de los efectos adversos consisten en trastornos digestivos, que pueden ser graves, y ocasionalmente dolor óseo, puede haber presencia de úlceras pépticas, dados los datos, el alendronato puede causar esofagitis.

El etidronato disódico puede aumentar el riesgo de fracturas debido a la menor calcificación del hueso; este riesgo es menor cuando se administra cíclicamente.

1.4 El uso de bifosfonatos en la ortodoncia

Los bifosfonatos son útiles en la ortodoncia y efectivos sobre todo en los casos en los que se presenta una osteogénesis imperfecta en niños y algunas otras enfermedades, que generalmente son sistémicas, en tales casos, no todos los pacientes son niños, por lo mismo, la incidencia de la mayoría de las enfermedades que se presentan son sistémicas y atacan a la mayoría a la población adulta, aunque existen sus casos en que ataca a menores de edad.

Recientemente se han realizado numerosas revisiones ya sea tanto clínica y bibliográficas de las cuales se han publicado acerca de los procesos biológicos.⁸

Los bifosfonatos son un medicamento efectivo en el manejo de la osteogénesis imperfecta en niños, pero no se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM), lo que sugiere que las extracciones no están contraindicadas en estos niños. Aunque no se comprende del todo, la juventud puede ser un factor de protección. A medida que los pacientes demográficos de ortodoncistas cambien a un número cada vez mayor de pacientes adultos, más pacientes con antecedentes de exposición a los bifosfonatos buscarán atención de ortodoncia. Hasta la fecha no ha habido informes de casos que describan ONM que ocurra específicamente en la región de tratamiento de ortodoncia, pero como el movimiento dental ortodóncico involucra tanto la resorción ósea como la formación, los bifosfonatos pueden potencialmente comprometer el tratamiento de ortodoncia.⁶

De hecho, la inhibición del movimiento dental, en sitios de la ONM, se ha descrito en cuatro casos con un historial de exposición a los bifosfonatos. Mientras que los espacios de extracción se cierran preferentemente por movimiento corporal, se observó inclinación de la raíz. Se recomienda precaución con la terapia invasiva con láser de diodo, los dispositivos de anclaje esquelético minuciosos, el traumatismo de la mucosa de los retenedores, la cirugía ortognática y la extracción dental. También se ha propuesto que los pacientes suspendan su terapia con bifosfonatos durante

un período de tiempo anterior al tratamiento de ortodoncia, pero esto requeriría una investigación adicional antes de la implementación, ya que estos medicamentos tienen una vida media terminal de aproximadamente 10 años, como en el caso del alendronato.

El tratamiento de ortodoncia exitoso depende de la actividad osteoclástica para permitir el movimiento de los dientes. La cantidad de inhibición dental debe depender de la potencia específica del fármaco de la inhibición osteoclástica y la cantidad de fármaco en el sitio específico. Debe suponerse que la inhibición del movimiento dental ocurre en mayor grado y antes con dosis IV altas que con dosis orales más bajas. Aunque la inhibición de bifosfonatos del movimiento dental se informó en animales, no se cuantificó para ninguna dosis o duración de tratamiento con bifosfonatos en humanos.^{1,9}

En contraste, los experimentos que implican la administración local de bifosfonatos en ratas han sugerido un posible papel positivo para los bifosfonatos tópicos en el tratamiento de ortodoncia, inhibir el movimiento indeseable de los dientes de anclaje e inhibir la recaída posterior al tratamiento de una manera dependiente de la dosis. Sin embargo, la extrapolación de estos modelos animales a humanos debe hacerse con precaución a la luz del riesgo de ONM, y como con otros aspectos ya mencionados, tales consideraciones éticas pueden limitar la investigación en humanos.⁹

La incidencia de osteonecrosis de la mandíbula asociada a bifosfonatos y sus factores de riesgo concomitantes no son bien conocidos. Como resultado, es comprensible que los dentistas estén preocupados por cómo administrar adecuadamente la atención de los pacientes y recibir terapia oral con bifosfonatos.

El riesgo de desarrollar ONM en un paciente es el resultado de la terapia oral con bifosfonatos pacientes con cáncer en consecuencia, la mayoría de los casos informados se han producido en pacientes que reciben los medicamentos por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer (fig.7).⁴



Fig.7 Osteonecrosis en mandíbula y fractura de la misma durante tratamiento con bifosfonatos.

No hay estudios que aborden de forma adecuada la incidencia de ONM. Los estudios han estimado que ONM ocurre en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes que reciben bifosfonatos por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer, y entre el 0 y el 0,04 por ciento de los pacientes que toman estos medicamentos por vía oral. EE.UU. la prescripción de bifosfonatos orales en 2006 excedió los 30 millones, 11 menos del 10 por ciento de los casos de ONM están asociados con pacientes que toman bifosfonatos administrados por vía oral. El pequeño riesgo de desarrollar ONM como resultado de recibir terapia oral con bifosfonatos debe sopesarse con los importantes beneficios para la salud asociados con el uso de estos medicamentos.⁸

Aunque la lesión en sí misma es bastante dolorosa, algunos pacientes notaron por primera vez irritación de las estructuras adyacentes, como el borde lateral de la lengua, debido a la abrasión constante del hueso expuesto. Lo más inquietante sobre este tipo de lesión es que no responde bien a ningún régimen de tratamiento conocido. El desbridamiento quirúrgico produce hueso más necrótico y mayor deterioro. La interrupción de la terapia con bifosfonato no mejorará la situación, probablemente debido a la persistencia del compuesto en el hueso. Incluso el tratamiento con oxígeno hiperbárico, que es beneficioso en el tratamiento de

osteoradionecrosis, no es beneficioso con la exposición ósea inducida por bifosfonatos.

Retomando lo anterior, la aplicación de fuerza ortodóncica a un diente conduce a una secuencia de eventos en el complejo dentoalveolar. La reabsorción ósea inducida por el tratamiento de ortodoncia en el lado del hueso alveolar sometido a compresión es un paso clave y esencial en el movimiento dental ortodóncico. En las últimas décadas, el número de pacientes adultos que buscan tratamiento de ortodoncia ha aumentado. Por lo tanto, para los ortodoncistas, el tratamiento de los pacientes con osteoporosis es actualmente un desafío importante porque la mayoría de los pacientes se administran con medicamentos recetados que pueden influir en el resultado del tratamiento de ortodoncia en relación con la reducción de la remodelación ósea. Tales medicamentos incluyen los bifosfonatos, uno de los grupos más populares de medicamentos antirresortivos.¹⁰

Sabiendo que la osteoporosis, una "condición del hueso poroso", se define clínicamente a través de la estimación de la resistencia ósea mediante la evaluación de la densidad mineral ósea. Se caracteriza por una baja masa ósea y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, lo que lleva a una mayor fragilidad ósea y un aumento consiguiente del riesgo de fractura.

Así mismo el efecto secundario dental común de los bifosfonatos es la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación principalmente, pueden ocurrir otras complicaciones orales que no están completamente claras, incluida la inhibición del movimiento ortodóncico. Actualmente se dispone de información insuficiente sobre el papel del ortodoncista en el tratamiento de pacientes con un historial actual de uso de bifosfonatos.

Como sabemos el movimiento ortodóncico depende de la actividad osteoclástica, y aunque se ha informado de un efecto inhibitor de los bifosfonatos en el movimiento dental en animales, no se ha cuantificado en humanos. Los ortodoncistas generalmente aceptan que el movimiento ortodóncico se reduce después de la administración de los bifosfonatos, y

esta reducción se ha atribuido principalmente a una disminución en los osteoclastos. Varios experimentos con animales han informado de una disminución del movimiento ortodóncico después de la administración de bifosfonatos, a veces de forma dependiente de la dosis. Y, por otro lado, algunos estudios en humanos han informado una disminución del movimiento ortodóncico, mientras que otros han informado resultados contradictorios o no han evaluado el movimiento ortodóncico. Sin embargo, antes de analizar estos informes en humanos y animales, se considera importante comprender los aspectos fisiopatológicos del movimiento ortodóncico en pacientes bajo terapia de bifosfonatos.

Los medicamentos recetados para las enfermedades óseas metabólicas se consideran factores locales y sistémicos que parecen afectar el movimiento ortodóncico. La actividad antirresortiva de los bifosfonatos a través de la reducción en el número de osteoclastos interfiere con la remodelación del hueso alveolar asociada con el movimiento de los dientes, lo que resulta en su ritmo reducido, deterioro de la curación ósea e incluso medicamentos relacionados a la inducción de osteonecrosis en la mandíbula, inducida en el maxilar también.

Una vez que el fármaco se encuentra en el torrente sanguíneo, aproximadamente la mitad se une preferentemente a las superficies de un alto recambio óseo. El hueso alveolar ha mostrado un recambio óseo 10 veces mayor que el hueso en cualquier otra región debido a las constantes fuerzas masticatorias y, por lo tanto, contribuye a la alta incorporación ósea en los bifosfonatos y la eliminación lenta del fármaco. En el tratamiento de ortodoncia, en el que el recambio óseo elevado es un rasgo característico, se informa que se podrían unir e incorporar más bifosfonatos alrededor de los dientes que en otras áreas óseas del cuerpo, lo que explica la mayor duración del movimiento dental observado en estos pacientes que consumen bifosfonatos. Algunos autores incluso sugieren que un desequilibrio del metabolismo del hueso alveolar en pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos y la terapia de ortodoncia no quirúrgica convencional podría afectar la curación ósea que induce a una

osteonecrosis mandibular. Sin embargo, esta divulgación es controvertida y requiere estudios a largo plazo con una metodología adecuada para su confirmación.

Después de más de 30 años de uso clínico, los mecanismos moleculares a través de los cuales los bifosfonatos actúan siguen siendo una ambigüedad y lo mismo se aplica también al movimiento ortodóncico. Se sugiere que la reducción en el número de osteoclastos por el uso de bifosfoantos sigue siendo la vía principal pero los cambios estructurales en la célula, que incluyen márgenes ondulados y polaridad citoplásmica, también contribuyen.

La literatura de ortodoncia acerca de los bifosfonatos se concentra principalmente en la capacidad de estos fármacos para estabilizar los dientes después del tratamiento o con una aplicación tópica focal en un área localizada durante la terapia. De hecho, varios experimentos que se han realizado en animales han reportado movimientos dentales más lentos, en parte de una manera dependiente de la dosis. Las inyecciones subperiósticas adyacentes al molar o las inyecciones subcutáneas revelaron una disminución significativa del movimiento ortodóncico en animales experimentales. La literatura sigue siendo ambigua con falta de aclaración sobre el metabolismo óseo alterado y las siguientes consecuencias para la terapia de ortodoncia. Solo quedan declaraciones con respecto a las terapias quirúrgicas dentales en pacientes que reciben terapia de bifosfonatos sin principios o guía para los ortodoncistas clínicos. La mayoría de los estudios ofrecen poca evidencia científica y no permiten la predicción precisa de la interacción entre el tratamiento de ortodoncia y la terapia de bifosfonatos. Parte de esta evidencia insuficiente se explica por si sola por los diferentes criterios metodológicos utilizados, los diferentes tamaños de muestra y la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, y por lo tanto, los hallazgos han sido contradictorios en cuanto a la credibilidad y la aplicación clínica de los resultados. Además, el estado actual del conocimiento no permite a los odontólogos identificar qué pacientes son vulnerables a la osteonecrosis o al retraso en el movimiento

ortodóncico. En una revisión sistemática reciente, Solo han sido considerados algunos protocolos que han sido demasiado variables para proceder con una síntesis. Esto refleja el estado de la investigación científica publicada sobre este tema y nuestra comprensión limitada, que exige el desarrollo de una investigación enfocada sobre la influencia de los bifosfonatos sobre el movimiento dental, incluidos los ensayos clínicos y experimentales.^{10, 11, 12.}

2. CAPÍTULO 2 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

2.1 Generalidades

El ácido acetilsalicílico (AAS) fue uno de los primeros fármacos sintetizados y ahora es uno de los que se consume con más frecuencia en todo el mundo, es relativamente insoluble, pero sus sales de sodio y calcio son perfectamente solubles, un miembro más reciente de este grupo es diflunisal. El ácido acetilsalicílico y la indometacina inhiben la producción de prostaglandinas, efecto que desde un principio se consideró que era su principal mecanismo antipirético y antiinflamatorio.⁷

Este fármaco bloquea la síntesis de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). La denominación antiinflamatorios no esteroideos hace referencia, además de a su estructura química, a este mecanismo independiente del efecto de los esteroides sobre la fosfolipasa A.

La otra vía de metabolización del ácido araquidónico que produce leucotrienos, tampoco resulta afectada por los AINE.

Existen tres modos de unión de los AINE a la COX-1:

- A) Unión rápida y reversible, como el ibuprofeno.
- B) Unión rápida de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible, como el flurbiprofeno.
- C) Unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible, covalente, como la aspirina.

Sobre la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo.

La COX-1 y la COX-2 tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura. La enorme similitud entre ambas enzimas explica que sus productos (prostaglandinas) sean los mismos. Sin embargo, tanto el sitio activo como la entrada en el canal de la COX-1 son más pequeños que los de la COX-2, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos (FIG?). Esto significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 también inhiben la COX-2, pero que muchos inhibidores de la

COX-2 poseen escaso poder bloqueante de la COX-1, lo cual tiene interesantes implicaciones clínicas. Los AINE bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico en la enzima.

Una excepción a este mecanismo de acción es el Ácido acetilsalicílico (aspirina), que acetila de forma irreversible, covalente, la COX, de forma que su efecto dura mucho más, ya que se tienen que sintetizar nuevas moléculas de COX para que reemplacen a las enzimas modificadas por el fármaco. El ácido acetilsalicílico no posee capacidad acetiladora. Cuando la COX-1 es acetilada por la aspirina, el sitio de unión para el ácido araquidónico queda bloqueado. Sin embargo, cuando la aspirina acetila la COX-2, el sitio activo al ser más amplio, es capaz de aceptar más ácido araquidónico. Esta puede ser una de las razones por la que el efecto sobre las plaquetas (efecto del COX-1) de la aspirina requiere dosis inferiores a 50 mg/día, mientras que el efecto antiinflamatorio requiere que el efecto de la aspirina contribuya, además, el hecho de que la COX-2 acetilada es capaz de sintetizar ácido hidroxieicosatetraenoico, el cual, a su vez, forma un potente agente antiinflamatorio.^{13, 14.}

Este mecanismo irreversible explica también que la duración de sus efectos depende, por lo tanto, de la velocidad de recambio de la COX en las diferentes células, una sola dosis inhibiría la COX plaquetaria durante toda la vida de ésta, al ser una célula con escasa o nula capacidad para biosintetizar proteínas, incluido la COX.

La otra excepción interesante al mecanismo general de acción de los AINE la constituye el paracetamol, que posee solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de las prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre. Esto también explica por qué no es activo en áreas inflamatorias, en las cuales la concentración de peróxidos muy elevada (fig.8).¹³

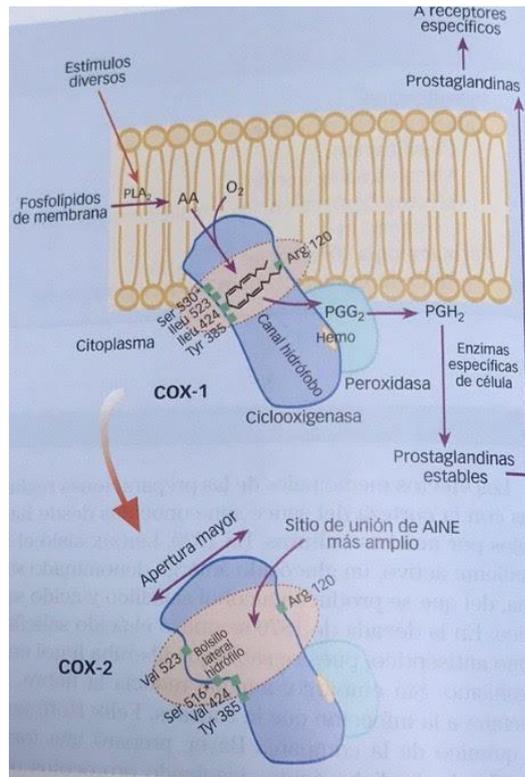


Fig.8 Mecanismo de acción de los AINE sobre la Cox.

Así como se ha visto, el principal efecto terapéutico, así como muchas de las reacciones adversas de los AINE puede explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de la ciclooxigenasas, estas enzimas se convierten en el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, que se transforman en prostaglandinas y tromboxanos, algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de sus síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas características de estos fármacos.

Es preciso destacar que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares que están implicados en lo que sería la modulación de una determinada función o algún proceso patológico, y que los AINE no inhiben el conjunto de las reacciones biosintéticas que tienen su origen en el ácido araquidónico, se comprende así la limitación que poseen estos

fármacos en el control de procesos caracterizados por la intervención de numerosos mediadores químicos.

Los eicosanoides se forman a partir de la actividad enzimática de las prostaglandinas sintasas 1 y 2, que se encargan de convertir el ácido araquidónico libre, el cual se libera de las membranas celulares por actividad enzimática de la fosfolipasa. La reacción va a implicar que exista una ciclooxigenación y una peroxidación, por lo que habitualmente tales sintasas se van a denominar como COX 1 y COX 2. Existen múltiples sintasas e isomerasas, que van a tener cierta especificidad tisular, van a catalizar la formación de los cinco eicosanoides activos más importantes, como la prostaciclina, el tromboxano A₂, y las prostaglandinas, que actúan sobre receptores específicos. Cuando se activan estos receptores, que están asociados a proteínas G, inician la activación de la cascada de señalización, mediadores de los efectos fisiológicos de los eicosanoides.^{14,}

15

2.2 Farmacocinética y farmacodinamia

El ácido acetilsalicílico es un ácido orgánico simple, con pK, de 3.0. el preparado, donde el preparado farmacéutico tiene un pK de 3.5. Los salicilatos se absorben rápidamente del estómago y la porción superior del intestino delgado y alcanzan una concentración plasmática máxima de 1 a 2 hrs. El ácido acetilsalicílico se absorbe como tal y se hidroliza con rapidez hasta ácido acético y salicilato por acción de las esterasas en los tejidos y la sangre. El salicilato se une de manera no lineal con la albumina. La alcalinización de la orina aumenta la velocidad de la excreción del salicilato libre y sus conjugados hidrosolubles.

El ácido acetilsalicílico inhibe de manera irreversible a la COX plaquetaria, de modo que su efecto antiplaquetario dura de 8 a 10 días. En otros tejidos, la síntesis nueva de COX sustituye a la enzima inactivada, por lo que la dosis ordinaria tiene una duración de acción de 6 a 12 hrs.

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe la síntesis de las prostaglandinas, inhibiendo la liberación de gránulos plaquetarios e interfiriendo en la agregación plaquetaria normal.¹⁶

La bioquímica de la síntesis de las prostaglandinas en las plaquetas y las células endoteliales es la base para el entendimiento en el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico como antiplaquetario. En otras palabras, la activación de las plaquetas y células endoteliales induce la escisión de los fosfolípidos de membrana, y la liberación del ácido araquidónico que luego se transforma en endoperóxido cíclico por la enzima COX. En las plaquetas, el endoperóxido se transforma en tromboxano A₂ (TxA₂). Al actuar a través de los receptores del tromboxano A₂ causa una vasoconstricción localizada y es un potente inductor de la agregación plaquetaria y de la liberación de gránulos plaquetarios. En las células endoteliales, el endoperóxido cíclico se convierte en prostaciclina, que, a su vez, causa una vasodilatación localizada e inhibe la agregación plaquetaria y la liberación de gránulos plaquetarios.

El ácido acetilsalicílico actúa por acetilación covalente de un residuo de serina cerca del sitio activo de la COX, inhibiendo, la síntesis de

endoperóxido cíclico y algunos de sus diversos metabolitos. En ausencia del tromboxano A₂, se produce un notable descenso de la agregación plaquetaria y de la secreción de gránulos. Debido a que las plaquetas no tienen ADN ni ARN, estas células no pueden generar nueva COX, una vez que el ácido acetilsalicílico ha inactivado de forma permanente toda la COX que esta disponible. Es decir que las plaquetas se “intoxican” de manera irreversible durante el resto de su vida media (7-10 días). Aunque el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX en las células endoteliales, su acción no es permanente porque estas células pueden sintetizar nuevas moléculas de COX. Entonces, la producción de prostaciclina de las células endoteliales no se relativamente afectada por el ácido acetilsalicílico a dosis ponderales bajas.^{16,17}

La COX -1 es la isoforma predominante en la plaquetas, aunque las células endoteliales parecen expresar COX-1 y COX-2 en condiciones fisiológicas. Debido a que el ácido acetilsalicílico las inhibe a ambas de forma no selectiva, este fármaco es un antiplaquetario eficaz. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la COX-2 no pueden utilizarse como antiplaquetarios porque no inhiben la COX-1. Además, su uso parece asociarse a un aumento del riesgo cardiovascular que ha llevado a retirar del mercado a la mayoría de estos fármacos.

En las plaquetas, un aumento de la concentración del AMP cíclico intracelular produce un descenso de la agregabilidad plaquetaria. Las concentraciones plaquetarias de AMP cíclico se regulan fisiológicamente por el tromboxano A₂ y la prostaciclina, entre algunos otros mediadores. Aun no se conoce muy bien el mecanismo por el que un aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico disminuye la agregabilidad plaquetaria. El AMP cíclico activa la proteína quinasa A que, por mecanismos no totalmente aclarados, disminuye la disponibilidad de Ca²⁺ intracelular necesario para la agregación plaquetaria. Los inhibidores de la fosfodiesterasa plaquetaria disminuyen la agregabilidad plaquetaria al inhibir la degradación de AMP cíclico, mientras que los activadores de la

adenilato ciclasa plaquetaria la disminuyen al aumentar la síntesis de AMP cíclico.¹⁸

Al retomar lo anterior, sabemos, que el ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa por acetilación covalente de la enzima cerca de su sitio activo, dando lugar a una menor producción de tromboxano A₂. El efecto es importante porque las plaquetas carecen de la capacidad de sintetizar nuevas moléculas enzimáticas.

El ácido acetilsalicílico se hidroliza con rapidez por acción de esterasas en el plasma y los tejidos, en particular en el hígado, para transformarse en salicilato, el cual por si solo tiene propiedades antiinflamatorias; como se mencionó anteriormente, no se conoce bien el mecanismo de base, aunque parece implicar al sistema de la COX, como ya se ha visto antes. En la actualidad no se utiliza ya el salicilato oral en el tratamiento de la inflamación, aunque continúa formando parte de algunas preparaciones tópicas. Aproximadamente el 25% del salicilato se oxida; una parte se conjuga para convertirse en glucurónido o sulfato, antes de ser secretado, y el 25% se excreta sin sufrir modificación alguna; la tasa de excreción es más elevada en la orina alcalina.

La semivida plasmática del ácido acetilsalicílico dependerá de la dosis administrada, aunque la duración de la acción no presenta una relación directa con la vida media plasmática, debido a la naturaleza de la reacción a través de la cual inhibe la actividad de la COX.

Los salicilatos pueden llegar a producir efectos tóxicos tanto locales como sistémicos. El ácido acetilsalicílico comparte la mayor parte de los efectos adversos generales de los AINE. Por otra parte existen ciertos efectos adversos específicos del ácido acetilsalicílico y otros salicilatos.^{7, 18}

El salicilismo se caracteriza por acúfenos, vértigo, hipoacusia y, algunas veces, náuseas y vómito, esto se da como consecuencia de cualquier salicilato.

Otro efecto adverso puede ser el Síndrome de Reyé, que es una enfermedad infantil muy infrecuente, que se distingue por una encefalopatía

hepática que sigue a un proceso vírico, lo cual tiene una mortalidad de 20-40%.

La intoxicación por salicilatos es una urgencia médica que ocurre principalmente en niños y en personas que han intentado suicidarse, lo cual produce importantes alteraciones en el equilibrio ácido-básico y en el equilibrio electrolítico. Todo esto produce que los compuestos puedan desacoplar la fosforilación oxidativa, lo que conduce a mayor consumo de oxígeno y, por lo tanto, a una mayor producción de dióxido de carbono, lo cual estimula la ventilación, a lo que se suma una acción directa de los salicilatos sobre el centro respiratorio. La hiperventilación resultante provoca una alcalosis respiratoria que, habitualmente, se compensa mediante mecanismos renales basados en una mayor eliminación de bicarbonato. Lo cual nos lleva a mencionar que dosis más altas pueden provocar una depresión del centro respiratorio, lo que finalmente va a ocasionar una retención de dióxido de carbono, lo que conlleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas del mismo. Puesto que esto se añade a la disminución del bicarbonato plasmático, se puede producir una acidosis respiratoria no compensada. La acidosis respiratoria puede complicarse con una acidosis metabólica, que es la consecuencia de la concentración de metabolitos del ácido pirúvico, láctico y acetocético. También puede existir hiperpirexia causada por el aumento del metabolismo, y la deshidratación puede deberse a los vómitos frecuentes. Mientras tanto en el sistema nervioso central, la estimulación inicial que produce excitación se sigue, en último término, de coma y depresión respiratoria, pueden producirse hemorragias debidas fundamentalmente a la disminución de la agregación plaquetaria.

2.3 Uso médico del ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico se utiliza con mayor frecuencia como antiplaquetario para prevenir la trombosis arterial que provoca un accidente isquémico transitorio, un ictus o un infarto de miocardio. Debido a que la acción del ácido acetilsalicílico en las plaquetas es permanente, es más eficaz como antiplaquetario cuando se administra a dosis ponderales bajas y/o intervalos infrecuentes. Un claro ejemplo es cuando se utiliza como antiplaquetario a una dosis de 81mg una vez al día, mientras que la dosis antiinflamatoria sería de 650mg tres a 4 veces al día. A dosis altas, puede inhibir la producción de prostaciclina, sin aumentar su eficacia como antiplaquetario. Comparado con este, otros antiinflamatorios no esteroideos no se utilizan tan extensamente en la prevención de la trombosis arterial porque la acción inhibitoria de estos fármacos sobre la COX no es permanente.¹⁶

El ácido acetilsalicílico es el fármaco antiinflamatorio no esteroideo más antiguo. Actúa mediante la inactivación irreversible de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Además de sus acciones antiinflamatorias, el ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria y su principal importancia clínica en la actualidad está en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Como todo fármaco, tiene sus aplicaciones terapéuticas, como para el dolor; para valorar la eficacia antiálgica de los diversos salicilatos es preciso considerar la existencia o no de actividad inflamatoria, la localización y el tipo de dolor, ya sea agudo o crónico, así como otros factores. La eficacia antiálgica en el dolor agudo es dependiente de la dosis, hasta un techo equivalente a unos 1.200 mg de ácido acetilsalicílico, si existe un componente inflamatorio, la acción antiinflamatoria contribuye a reducir el dolor, pero en general la eficacia antiálgica es inferior a la de los opioides. La frecuencia de administración dependerá del tipo de dolor y su respuesta a la primera dosis. Hay dolores que ceden con una sola dosis, pero si persisten, requieren dosis de 500-1.000 mg cada 4-5 hrs para el ácido

acetilsalicílico y otros salicilatos convencionales, y 500-750 mg cada 12 hrs para el difunisal.

Las indicaciones antiálgicas más frecuentes por las que se prescriben pueden ser neuralgias, cefaleas y dolores de diversos tipos y orígenes; como pueden ser las cefaleas tensionales, dolores radiculares, de alguna causa tumoral, algún dolor dentario o alguna infección, como una otitis. En el tratamiento de las cefaleas tiene algunas connotaciones diferentes; si la crisis es de intensidad moderada e inferiores a dos al mes, pueden ser controladas con ácido acetilsalicílico u otros AINES, a dosis que varían dependiendo de la intensidad de la crisis.

En muchas ocasiones también se utiliza en síndromes articulares como en la Artritis reumatoide; aunque en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los salicilatos han sido desplazados por AINES más recientes, no porque su eficacia terapéutica sea superior, sino porque, en general, presentan una menor incidencia de reacciones adversas y por la comodidad de la administración, y, en consecuencia, son mejor aceptadas por los pacientes. Aunque por ejemplo, en el tratamiento de la Artrosis; la dosis de ácido acetilsalicílico es de 2-4 g/día. En la artritis idiopática juvenil, la dosis de ácido acetilsalicílico es de 90-130 mg/kg/día. Y con una tendinitis serían necesarias dosis de 3-4 g/día, aunque en este caso pueden llegar a ser más eficaces algunos AINE.^{17,18,19}

La acción antipirética del ácido acetilsalicílico es algo superior a la del salicilato. La dosis en el adulto es de 500-1.000 mg cada 4-6 hrs y en el paciente pediátrico una dosis de 10-20 mg/kg cada 6 hrs, si en este caso, la vía oral no es tolerada, se emplea la vía rectal, aunque la absorción es más errática.

Y como es conocido, la función de inhibición de la agregación plaquetaria, aunque este método tan solo se utiliza cuando el paciente ya tiene un antecedente de alguna enfermedad cardiovascular, los estudios indican que la administración como prevención es técnicamente nula, solo si ya hubo un antecedente es cuando se administra el ácido acetil salicílico.

El ácido acetilsalicílico está indicado, en cuanto a su virtud de sus efectos antieméticos, antiinflamatorio y antitrombótico, en el tratamiento del síndrome ganglionar mucocutáneo, como es la enfermedad de Kawasaki, en niños, el ácido acetilsalicílico reduce la fiebre y la inflamación, que son las características de este síndrome, e incluso puede prevenir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en especial con dosis elevadas de Gammaglobulina. La dosis de ácido acetilsalicílico son desde el comienzo del estadio febril, en la cual se administra 80-120 mg/kg/día dividida en 4 tomas para mantener los niveles de salicilato en plasma entre 20 y 30 mg/ml o hasta que ceda la inflamación.^{19,20}

2.4 El uso del ácido acetilsalicílico en la ortodoncia

La investigación sobre la biología del movimiento dental ortodóncico ha llevado a la teoría de la tensión de compresión prevaleciente, que divide la respuesta a la fuerza ortodóncica en dos reacciones opuestas separadas especialmente en el lado de la compresión, los osteoclastos reabsorben el hueso para crear espacio para el movimiento dental, mientras que, en el lado de la tensión, los osteoblastos forman hueso para restaurar la estructura del hueso alveolar. De acuerdo a los métodos podemos observar de manera crítica la literatura sobre cómo la inflamación inducida por la fuerza, el ligamento periodontal, los osteoclastos y los osteoblastos contribuyen a la reacción biológica a la fuerza ortodóncica. La teoría bifásica del movimiento dental ortodóncico divide el movimiento dental en la fase catabólica inicial, durante la cual los osteoclastos reabsorben el hueso en los sitios de compresión y tensión, y la fase anabólica, que se produce posteriormente para restaurar el hueso alveolar a sus niveles de pretratamiento. La Teoría bifásica del movimiento de los dientes aborda con éxito en las deficiencias en la Teoría de la compresión y la tensión del movimiento de los dientes, proporciona a los médicos una mejor comprensión de cómo las fuerzas ortodóncicas mueven los dientes y ofrece nuevos objetivos para terapias dirigidas a acelerar el movimiento de los dientes.

Aunque se estudió durante décadas, la biología del movimiento dental ortodóncico sigue siendo el foco de una investigación intensa, ya que las tecnologías innovadoras nos proporcionan información importante sobre las respuestas moleculares, celulares y tisulares a la fuerza ortodóncica. Este conocimiento es importante porque establece la base de la ortodoncia, que se basa en estimular el movimiento de los dientes a través del hueso alveolar. Si bien los cambios biológicos durante el movimiento dental son la base de cualquier tratamiento de ortodoncia, la optimización de este movimiento y la reducción de los posibles factores de riesgo siguen siendo los principales desafíos para los investigadores y clínicos en este campo y

cómo podemos comprender mejor los efectos de las fuerzas ortodóncicas en los dientes, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (fig.9).^{10, 22}

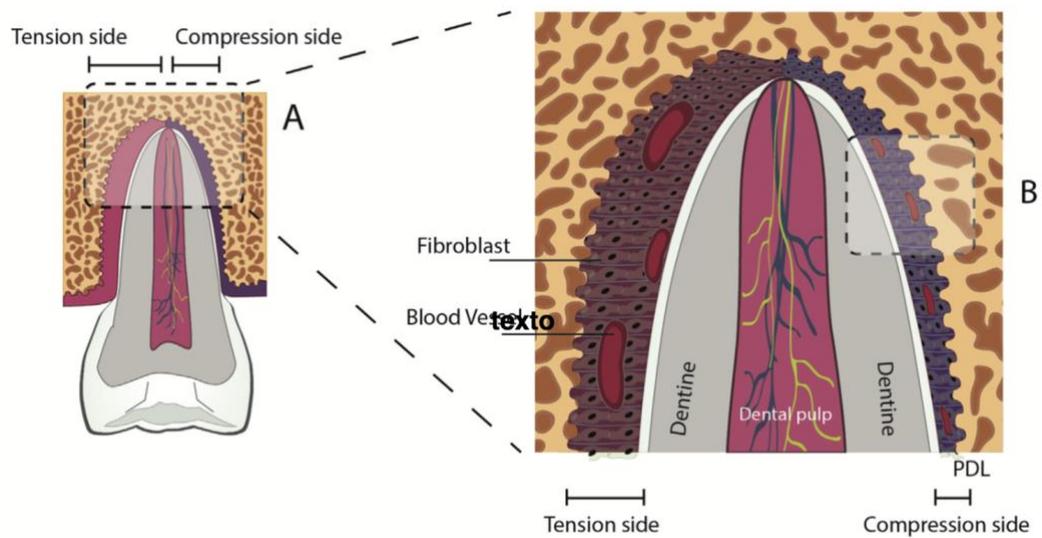


Fig.9 Representación de la respuesta biomecánica de tejidos duros a la fuerza de compresión y de tensión.

Retomando lo de los apartados pasados podemos hablar acerca de que las prostaglandinas son un potente estimulador de resorción ósea, su función biológica y patológica es extremadamente variada y complicada.

Tanto las prostaglandinas como los leucotrienos, son metabolitos que tienen un sustrato en común: el ácido araquidónico, el cual es producto de los fosfolípidos de la membrana celular, por acción de enzimas de fosfolipasa.

Las prostaglandinas, principalmente la serie E y F, han sido implicadas en la actividad del remodelado óseo, particularmente la resorción. Una fuente potencial de prostaglandinas e IL-1 durante el movimiento dental ortodóncico incluyen células asociadas con el ligamento periodontal y el hueso alveolar como: fibroblastos, macrófagos, cementoblastos, cementoclastos, osteoblastos y osteoclastos.

La aplicación de las fuerzas utilizadas para el movimiento dental causa una inflamación local, incrementando la permeabilidad vascular y estimulando infiltración celular, así, linfocitos, monocitos y macrófagos se infiltran en el tejido inflamado, donde las prostaglandinas son liberadas. Las prostaglandinas promueven la resorción ósea, no sólo por el incremento en

el número y el tamaño de los osteoclastos, sino también por estimulación de los existentes. Este mecanismo de resorción puede estar relacionado con la presencia de mediadores inflamatorios como la prostaglandina E2 y las interleucinas, las cuales interactúan con las células óseas.

Una posible explicación para la elevación de los niveles de prostaglandinas durante la aplicación de una fuerza mecánica, es la estimulación simultánea de dos diferentes enzimas, la fosfolipasa y la ciclooxigenasa, envueltas en la cascada del metabolismo del ácido araquidónico. Mostafa y cols esquematizaron la respuesta a una fuerza ortodónica. Ellos proponen dos caminos principales: el primero, se asocia a los eventos fisiológicos de remodelación ósea e incluye la respuesta a la deflexión del hueso alveolar, que es el componente principal de la iniciación de la respuesta celular a las fuerzas mecánicas, induciendo una polarización de la carga eléctrica, conocida como respuesta piezoeléctrica: en regiones electronegativas ocurre formación de hueso, mientras que en regiones electropositivas ocurre resorción predominante.

El segundo, asume cierto daño a los tejidos por la aplicación de la fuerza, con la subsecuente reacción inflamatoria y la hialinización, así como el remodelado óseo posterior. De esta manera, el primer camino se considera la respuesta biológica mayor a la aplicación de la fuerza ortodónica y el segundo, representa un efecto secundario(fig.10).^{20,22}

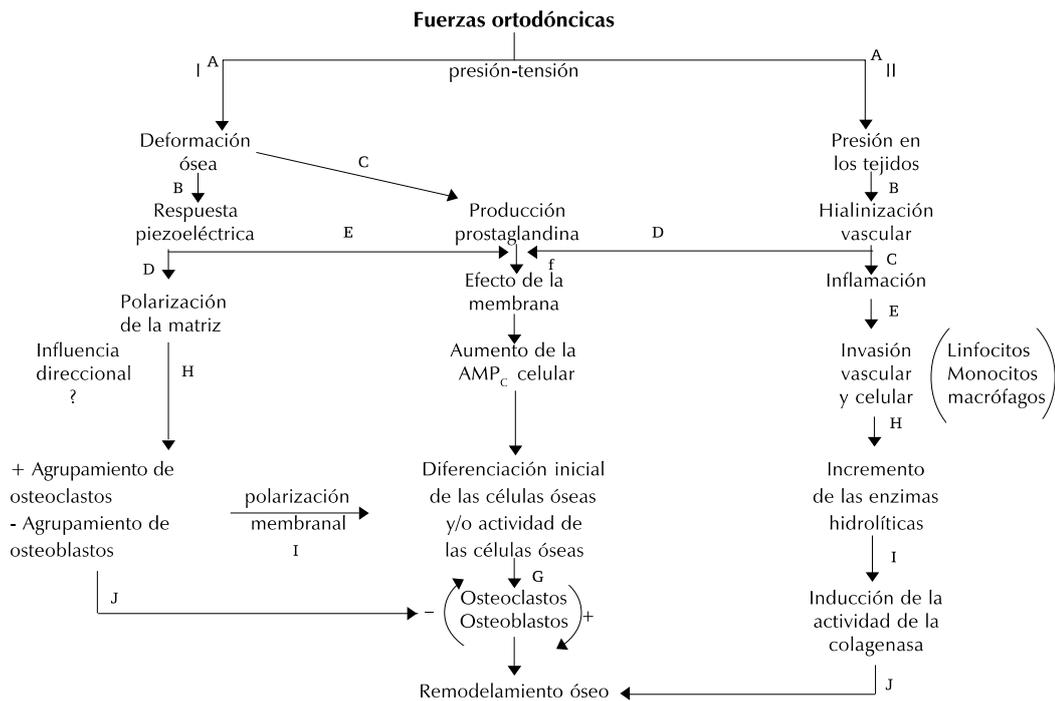


Fig.10 Representación de posibles caminos biológicos generados por una fuerza ortodóncica, el camino I representa lo que se cree que es la mayor respuesta biológica a una fuerza ortodóncica y el II un efecto secundario a ello.

Un método alternativo para demostrar el rol de las prostaglandinas en el remodelado óseo, es el uso de inhibidores de ciclooxigenasa como los AINES. Hay algo que se relaciona con los efectos de los fármacos antiinflamatorios en el rango del movimiento dental, éstas, comúnmente usadas para controlar las molestias asociadas con el movimiento dental ortodóncico, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y con ello la síntesis de las prostaglandinas. Esto a su vez puede afectar el mecanismo fundamental del movimiento dental (inflamación), dando como resultado una inhibición del remodelado óseo.

El uso de estos inhibidores de la ciclooxigenasa permitió la comprobación de la participación de las prostaglandinas en el aumento de la actividad osteoclástica y la resorción ósea. Chumbley y cols. usando un modelo experimental de conejos, reportaron solamente una disminución en el

número de osteoclastos pero no en el grado de movimiento cuando los conejos fueron tratados con indometacina. La influencia del ácido acetil salicílico como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el movimiento dental ortodóncico ha sido evaluada en previas investigaciones, demostrando que una dosis de 65 mg/kg por día, es efectiva en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, sin embargo, a esa dosis no afecta significativamente en el movimiento dental ortodóncico.

La aplicación de fuerzas ligeras demuestra que las Pg no son las únicas mediadoras del movimiento dental, sino por adicionales factores de resorción ósea.

En los estudios en los cuales se ha demostrado el efecto inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas mediante la administración de la indometacina y de ácido acetilsalicílico, estos han mostrado una disminución de la actividad osteoclástica, pero estos han sido administrados a dosis muy superiores y por periodos más prolongados a las terapéuticamente recomendadas para aliviar el dolor en un ser humano. En la práctica clínica, estos fármacos son usadas por sólo 1-2 días después de la activación ortodóncica.^{22, 23}

Resumiendo lo anterior, el uso ácido acetilsalicílico durante el tratamiento ortodóncico puede implicar un tratamiento ortodóncico más prolongado por la falta de síntesis de osteoclastos y del remodelado óseo, lo cual puede afectar al tiempo del tratamiento.

Conclusiones

Conocer el uso de los bifosfonatos no solo debe limitarse al ámbito del médico general, ya que nosotros como odontólogos estamos frente a situaciones en las que es necesario atender a pacientes bajo esos tratamientos, y es indispensable conocer el efecto que puede conducir en un tratamiento de ortodoncia, los riesgos que pueden conllevar tratar a un paciente sin previo conocimiento, podemos causar una iatrogenia, ya que las consecuencias pueden ir desde una anquilosis dental lo que nos impediría un correcto tratamiento, y hasta en algunos casos llegar a provocar una ONM.

Por otro lado no podemos olvidar que el tratamiento de ortodoncia se basa en el hecho de realizar movimientos dentales o en el caso de la ortodoncia interceptiva y ortodoncia preventiva, redirección del crecimiento esquelético, pero en lo que se centran estos movimientos es la reabsorción ósea y el remodelamiento óseo implicado por las fuerzas aplicadas, ahora bien, los pacientes que tienen dolor; algunos mucho, algunos poco de acuerdo a su tolerancia, así que por ende, algunos nos pedirán analgésicos.

Estamos obligados a saber qué es lo que pasa con los analgésicos que prescribimos.

Dar a conocer al paciente que a veces no es conveniente tomar esos fármacos cuando tienen algún tratamiento de ortodoncia, sin embargo, teniendo un buen control, es posible que no haya alguna repercusión grave, sobre todo por el ácido acetilsalicílico.

Aunque las respuestas tisulares que permiten el movimiento dental ortodóncico son generalmente conocidas, los mecanismos que impulsan estas respuestas siguen sin estar claros.

Referencias bibliográficas

1. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry, ADJ, 2011, 56: 2- 9.
2. Marx RE, Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, History, Etiology and Treatment, 2^a ed, Hanover Park, IL, Quintessence Publishing Co, 2011.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, Pharmacology, 5a ed, Elsevier, 2007, 244-323Pp, 451-453 Pp
4. Zahrowski JJ, Bisphosphonates treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach, AJODO, 2011, 131:311-20.
5. Oizumi, T., Funayama, H., Yamaguchi, K., Yokoyama, T., Takahashi, H., Yamamoto, M., Kuroishi, T., Kumamoto, H., Sasaki, K., Kawamura, H., Sugawara, S. & Endo Y. Inhibition of Necrotic Actions of Nitrogen-Containing Bisphosphonates (NBPs) and Their Elimination From Bone by Etidronate (a Non-NBP): A Proposal for Possible Utilization of Etidronate as Substitution Drug for NBPs. JOMS, 68(5): 1043-54.
6. Lorz UP, Prevention of osteonecrosis of the jaws Induced by bisphosphonate: guide for the general dentist, RCO, 2014, Vol. 1, N° 1, 10 (1): 63-72.
7. Rang H, Dale M, Ritter J, Rang and Dale's Pharmacology, 7^a ed, Ed. Elsevier, 2012, 303-437 Pp.
8. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Marioti A, miglioni, Update recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonates therapy, JADA, 2008, 139(12): 1674-1677.
9. Graham JW, DDS, Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implications, JCO, 2006, Vol. XL, N° 7, 40: 425-428.
10. Arbelaez ML, Viafara SM, Lopez JP, Avila D, Munevar JC, Pauwels A, Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in osteoporotic patients: A review, JWFO, 2018, 1-7.

11. Lerardo G, Calcagnile F, Luzzi V, Ladniak B, Bossu M, Celli M, Zambrano Anna, Franchi L, Polimeno A, Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients, AJODO, 2015; 148: 130-137.
12. Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R, Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases, AJODO, 2007; 131: 321-326.
13. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés, Farmacología Básica y Clínica, 18^a ed, 2008, Ed. Médica Panamericana, 513-521 Pp.
14. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, Farmacología humana, 5^a ed, Ed. Elsevier, 2008, 421-437 Pp.
15. Walsh CT, Schwartz-Bloom RD, Levine's Pharmacology 7thed, 2005, Ed, Informa Healthcare, **125-144Pp.**
16. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Basic and Clinical Pharmacology, 11^a ed, 2010, Ed. McGraw-Hill, 624-629 Pp.
17. Carranza RR, López HV, Campos AE, Guía de farmacología y terapéutica, 1^a ed, 2007, Ed. McGraw-Hill, 25-32 Pp.
18. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW, Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drugs Therapy, 3^a ed, 2012, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 375-386 Pp.
19. Marchetti F, Mambelli L, Pusceddu S, Ha Ancora un Ruolo L'Uso dell' Aspirina Nella Malattia Di Kawasaki, se sí, A Quale Dosaggio, M&B, 2014, 42: 1-2.
20. Paretto D, Medea G, Medolla A, Cricelli L, Cricelli C, Il progetto NAODIT per l'appropriatezza terapeutica e la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, RSIMG, 2017, 24: 3-65.
21. Alikhani M, Sangsuwon C, Alansari S, Nervina JM, Teixeira CC, Biphasic theory: Breakthrough understanding of tooth movement, JWFO, 2018, 1-7.

22. Sámano R, Lezama D, Influencia de las prostaglandinas en el movimiento ortodóncico. 1999, ADM, 56: 59-63.
23. Arias OR, Maquez MC, Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement, AJODO, 2006, 130: 364-370.