



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
DIVISIÓN DE POSGRADO

**EFFECTO DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO SOBRE LA
REMODELACIÓN DE LA SUTURA PALATINA
MEDIA EN RATAS**

T E S I S :

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIZACIÓN EN ORTODONCIA**

PRESENTA:

C. D. JACQUELINE MARTÍNEZ ROBLEDO

DIRECTOR DE TESIS

MTRO. JOSÉ FRANCISCO GÓMEZ CLAVEL



LOS REYES IZTACALA ESTADO DE MÉXICO 2011



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.

AGRADECIMIENTOS A:

Mis padres por sus consejos y apoyo incondicional en todo momento.

Mi esposo por su amor, paciencia, ayuda y apoyo en este proyecto.

Mis abuelitos por su apoyo y consejos.

A mi hermano por su apoyo y ayuda.

M.C. Elsa Aurora Calleja Quevedo, por sus comentarios.

T.A. Biól. Ana Federica Chávez Sánchez, por su ayuda en el laboratorio.

Biól. Miriam Romero Grijalba, por su ayuda en el laboratorio.

Mtro. José Francisco Gómez Clavel por sus comentarios siempre acertados, por su ayuda y conocimientos otorgados.

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción

- Estructura de la sutura
- Respuesta de la sutura a fuerzas ortopédicas
- Histología y formación del callo de fractura
- Expansión de la sutura media palatina
- Los Bifosfonatos
- Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos
- Variedades de Bifosfonatos
- Características y propiedades.
- Efecto de Bifosfonatos sobre el hueso durante el movimiento ortodóncico.

3. Metodología

4. Resultados

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Bibliografía

8. Anexos

RESUMEN

En nuestro estudio observamos que el ácido zoledrónico en dosis única estimuló la condrogénesis en la sutura media palatina después de haber sido estimulada con un resorte de expansión a diferencia del grupo control en el que persistió tejido óseo, después de retirar el resorte de expansión.

Con el objetivo de contribuir en la información acerca de, si el uso del ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea en la sutura palatina media en ratas y por lo tanto ayuda a tener un periodo de retención mecánica más corto; por lo que en un futuro se espera aplicar el uso de estas drogas como ayuda en la estabilización del tratamiento ortodóncico en seres humanos.

Se utilizaron 20 animales; los cuales se dividieron en dos grupos cada uno de 10 animales, se colocó bajo anestesia general un dispositivo de expansión a los dos grupos de estudio, colocado de acuerdo a la técnica descrita por Igarashi y col.

Se realizó la toma de fotografías en ambos grupos con una regla milimétrica metálica, antes de la inserción del dispositivo, a los 21 días y a los 28 días, para medir la distancia intermolar obtenida entre las cúspides mesio-palatinas de los primeros molares superiores y se tomaron impresiones totales del maxilar con silicón ligero. El día 21 se retiró el dispositivo de expansión en ambos grupos de estudio, en el grupo A se colocó solución salina. En el grupo B se administró ácido zoledrónico por vía intramuscular con una sola aplicación. El día 28 se sacrificaron los animales se les disecó el maxilar, se hicieron cortes y se realizó la observación histológica con el propósito de describir las características presentes en la sutura media palatina de los grupos de estudio. **Palabras clave:** Bifosfonato, Ácido Zoledrónico, Sutura media palatina, Condrogénesis.

INTRODUCCIÓN

El Esqueleto es una estructura capaz de soportar cargas y de responder a una gran variedad de factores epigenéticos. Un factor epigenético importante es el ambiente mecánico, las tensiones y el esfuerzo al que están sometidas las células óseas y cartilaginosas. Condrocitos, osteoblastos y osteoclastos son constantemente expuestos a fuerzas físicas que modulan el fenotipo celular y los genes de expresión durante el desarrollo y crecimiento postnatal. Mecánicamente, las alteraciones celulares son un factor muy importante que contribuye a ciertas condiciones patológicas como osteoartritis y osteoporosis.¹ La capacidad del hueso y del cartílago para responder a las tensiones mecánicas proporciona el fundamento para muchos procedimientos en ortopedia y la ortodoncia. Existen varios estudios en los que las fuerzas mecánicas influyen en la estructura esquelética y el funcionamiento biológico básico de las células del hueso, las cuales ayudan a mejorar las estrategias para el tratamiento de las enfermedades del esqueleto.

En tratamientos odontológicos como el de ortodoncia, se manejan movimientos de dientes de forma continua o discontinua, con fuerzas específicas y estos movimientos son el resultado de un proceso de aposición y reabsorción ósea en la zona de compresión o tensión según la disposición de las fuerzas, cuando el sistema óseo no está afectado por ninguna patología, el resultado es bastante predecible, teniendo en cuenta la idiosincrasia del individuo, las características del caso y la técnica escogida según el criterio del profesional.

La expansión de la sutura media palatina, ha sido utilizada clínicamente por más de 50 años para corregir las deficiencias del ancho del maxilar². Los mecanismos fundamentales que conducen a la formación de hueso durante este procedimiento es en gran parte desconocido, pero ha sido informado que la fuerza de tensión aplicada en la sutura de la mitad del paladar en ratas induce el reemplazo del tejido cartilaginoso por el óseo.³ Además Kobayashi y colaboradores (1999) han descrito que las células mesenquimatosas localizadas en el interior del tejido cartilaginoso proliferan y se diferencian en osteoblastos cuando la sutura es expandida.⁴

Para obtener mejor información de los eventos celulares y moleculares, se han realizado estudios sobre la expansión de la sutura del paladar. La sutura media palatina esta localizada entre los huesos maxilares en el paladar (Fig. 1), contiene cartílago secundario que es sumamente sensible a las fuerzas mecánicas.^{5 6 7}

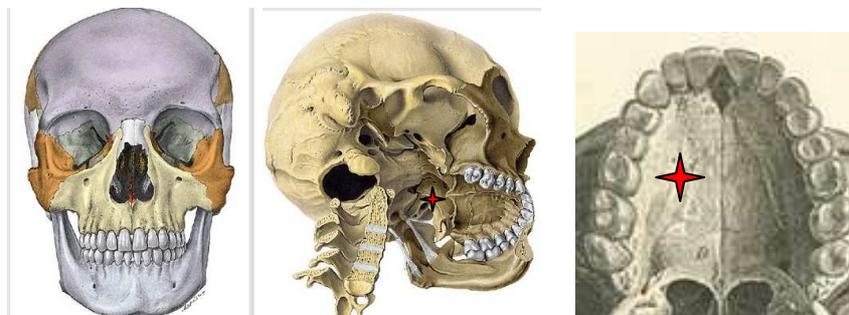


Fig. 1

El cartílago secundario ha sido considerado un tema de importancia en ortodoncia por años, debido a su peculiar característica para reaccionar a las fuerzas

mecánicas. El cartílago condilar mandibular y el cartílago de la sutura del paladar de la rata son ejemplos de cartílagos secundarios (Mizoguchi et al, 1992) y la respuesta de sus propiedades biomecánicas a las fuerzas mecánicas ya han sido investigadas anteriormente (Hall, 1972, 1979; McNamara y Carlson, 1979; Kantomaa, 1982; Copray et al., 1985, 1986; Hinton, 1988; Kantomaa y Hall, 1988; Lunder et al.,1988; Takahashi, 1991; Kantomaa et al., 1994; Takahashi et al.,1995, 1996).⁸ Histológicamente, el cartílago de la sutura de la mitad del paladar contiene células mesenquimatosas, células osteocondroprogenitoras, con una alta actividad de proliferación y la capacidad única, para diferenciarse en condrocitos u osteoblastos⁹ ¹⁰ ¹¹ dependiendo en gran parte del ambiente biomecánico. Incluso se ha determinado que una fuerza de tensión en el cartílago de la sutura de la mitad del paladar cambia el fenotipo de expresión de las células osteocondroprogenitoras en el cartílago secundario, indicando el camino de la diferenciación. La diferenciación de fibroblastos y osteoblastos a partir de células osteocondroprogenitoras en el cartílago secundario se cree que depende en gran parte de las condiciones biomecánicas del tejido circundante.¹²

Estructura de la sutura:

Las suturas constan de un tejido fibroso con capas osteogénicas sobre ambas superficies. Ellas por lo tanto representan una extensión de la capa de periostio del hueso y participan en el diseño del hueso por su capacidad de remodelación.¹³(Fig 2)

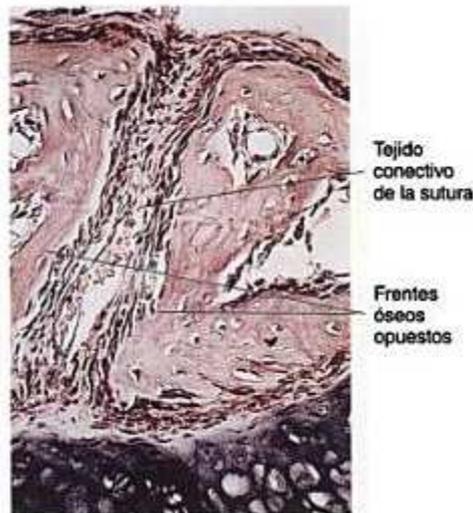


Fig. 2 Histología de una sutura simple.

Obsérvense los frentes óseos opuestos con tejido conectivo y vasos sanguíneos entre ellos. Los osteoblastos aparecen a lo largo de los frentes óseos opuestos y forman hueso que proporciona el crecimiento de esta sutura.

Durante la disyunción palatina la actividad osteogénica a lo largo de una sutura y la oposición de las superficies del hueso varía en intensidad y características, la actividad celular esta sujeta a la influencia de la fuerza mecánica externa.

Una gran actividad sintética de proteínas en la capa paraosteogénica que en la capa intermedia probablemente refleja variaciones en la renovación de la sutura palatina media, entre la osteogénesis y el tejido vascular.¹⁴ El tipo de colágena en el tejido de la sutura es caracterizada por el tipo III en contraste con la colágena tipo I, asociada con el haz de las fibras de Sharpey en el margen del hueso. En seres humanos y ratas, las fibras elásticas son más frecuentes en suturas que en el PDL (Ligamento Periodontal).¹⁵

El tejido maduro de la sutura en el crecimiento individual demuestra cambios con la edad que eventualmente, termina con la obliteración del espacio de la sutura. La densidad y el grosor del componente fibroso sobre la sutura aumentan con la edad, y cuando el crecimiento cesa, los haces de fibras pueden ser vistos transversalmente en la sutura, incrementando la fuerza mecánica de ésta articulación. La osteogénesis está restringida a áreas de haces de colágena transversalmente organizados. Además hay una actividad intensa de la enzima oxidativa (fosfatasa alcalina) en los puentes de hueso.¹⁶ La fuerza de tensión puede estimular la formación de puentes óseos al otro lado de la sutura.^{17 18}

La sutura del paladar de ratas en crecimiento (de 3 a 7 semanas de edad) presenta condrocitos, contenidos principalmente en el cartílago secundario compuesto de capas de células precartilaginosas (células osteocondrogenitoras) y células cartilaginosas maduras.¹⁹ Las células osteocondrogenitoras tienen una alta actividad y pueden diferenciarse en condrocitos u osteoblastos^{20 21 22} El camino de diferenciación ha sido indicado para estar en función del ambiente mecánico circundante al tejido.

El cartílago de la sutura del paladar es un cartílago secundario justo detrás del foramen incisal hasta el nivel anteroposterior de los primeros molares. Ha sido bien indicado que el cartílago de la sutura media palatina tiene propiedades biológicas y biomoleculares similares a las del cartílago condilar mandibular con respecto a su organización celular y la coexistencia de colágeno tipo I y II.^{23 24 25}

Respuesta de la sutura a las fuerzas ortopédicas:

Andrew Hass, citado por Houston,²⁶ introdujo los conceptos clínicos modernos de la expansión rápida del paladar a mediados del siglo veinte. A pesar de la larga historia de este importante procedimiento clínico, poco se ha sabido de la cinética de la osteogénesis celular y de la remodelación ósea como respuesta relacionada a este procedimiento. Se ha pensado que las suturas y el PDL tienen mecanismos similares de adaptación ósea.

Recientemente Chang et al^{27 28} compararon la reacción osteogénica en la sutura palatina de ratas ensanchada ortodónticamente, produciendo osteogénesis en el PDL adyacente de incisivos. El PDL ensanchado resultó con la incorporación directa de osteogénesis de hueso nuevo, mientras que la sutura adyacente en expansión experimentó hemorragia, necrosis y una respuesta de cicatrización. La invasión vascular de coágulos en la sutura ensanchada es un requisito esencial para la nueva formación de hueso⁴⁸. Chang et al, también menciona a la angiogénesis capilar como un procedimiento inicial asociado con la propagación de células perivasculares osteogénicas. En su estudio, después de que la vascularidad había sido restablecida, se observó en la expansión de la sutura así como el PDL adyacente nuevos osteoblastos por el mismo mecanismo, diferenciación de los pericitos (células precursoras de los osteoblastos asociadas a los vasos sanguíneos).

El papel de las células perivasculares en el origen de osteoblastos en el ligamento periodontal fue primero reportado en 1987.²⁹ Durante la década anterior varios investigadores han informado sobre el mismo mecanismo para la producción de osteoblastos en todo el cuerpo. Doherty examinó la literatura recientemente y proporciono pruebas de que los pericitos vasculares expresaban el potencial osteogénico tanto en vivo como en vitro³⁰.

En general, las suturas ensanchadas son menos eficientes al iniciar osteogénesis debido a la necrosis de postactivación. Sin embargo, después de que ocurre una respuesta de cicatrización para restablecer la vitalidad de la sutura, el origen de osteoblastos mediada por la vascularidad es la misma tanto para el PDL como en otros sitios esqueléticos. La expansión de una sutura resulta en una aceleración regional de actividad de adaptación del hueso, que tiene en cuenta la adaptación extensiva de los huesos afectados a las nuevas condiciones biomecánicas. Estos resultados indican que la expansión de la sutura dentro de los límites de la fisiología es clínicamente un medio viable para reposicionar los huesos del complejo craneofacial para mejorar la estética y función. Con respecto a la fisiología fundamental del hueso, la expansión de la sutura es similar a la cirugía mediante distracción osteogénica.

La separación experimental de las sutura en ratas y ratones muestra cambios parecidos observados durante el crecimiento normal, los que además son muy marcados.^{31 32 33} La respuesta mecánica a la tracción incluye un ensanchamiento de la sutura y cambios en la orientación de los haces de fibras. (Fig. 3)

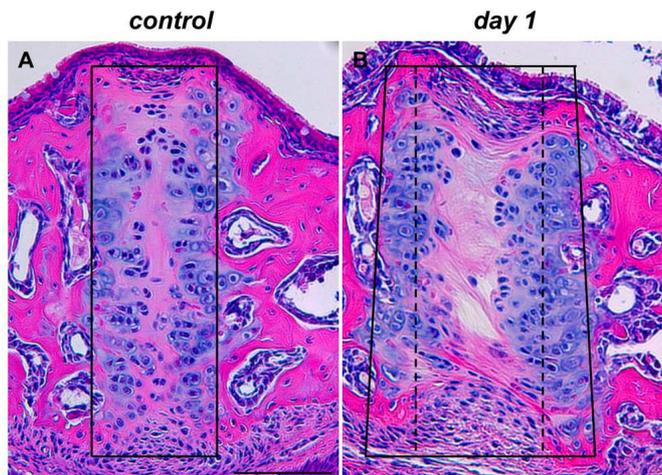


Fig. 3 Ensanchamiento de la sutura. En la figura A (grupo control donde no existio expansión) se contuvo la sutura en un espacio marcado con el área rectangular, en el grupo B (grupo que se realizó la expansión) el área de la sutura se ensancho marcado con la figura trapezoidal comparada a la inicial marcada con el área punteada⁴⁰.

Un marcado incremento de osteoblastos y una zona osteoide sobre las superficies suturales del hueso indican formación de hueso. El patrón de reacción de la separación ortopédica puede estar algunas veces considerado de acuerdo al patrón normal de crecimiento.

Los experimentos in Vitro verifican que la fuerza de tensión mecánica estimula la síntesis de proteínas estructurales.³⁴ La expansión ortopédica es seguida por la producción de cantidades proporcionalmente grandes de colágena de tipo III³⁵ normalmente no encontrado en la sutura sin tratar.(Fig. 4)

Varias teorías brindan explicaciones diferentes de la manera en que una fuerza mecánica puede estimular la producción de hueso. La transducción de una fuerza mecánica respecto a una respuesta biológica puede involucrar la presencia de iones

intracelulares de calcio y/o sodio, que reduce el AMPc (Monofosfato de Adenosina Cíclico) y provoca la síntesis de ácido desoxirribonucleico y la proliferación celular.³⁶

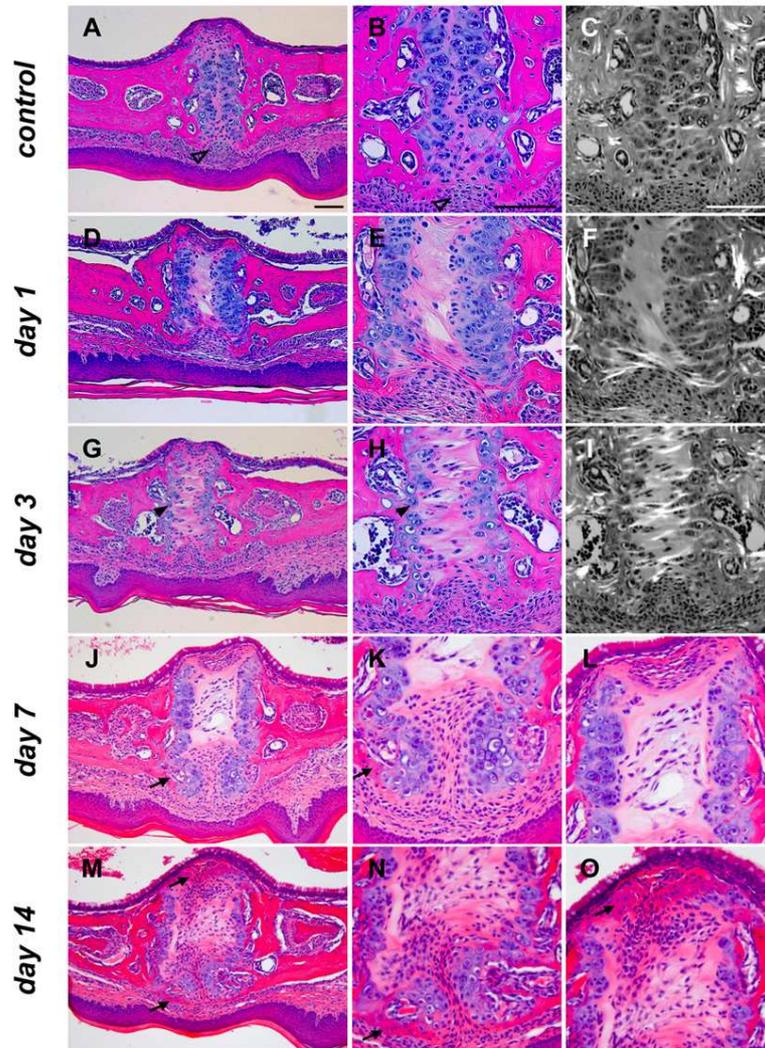


Fig. 4 Efectos de la expansión de la sutura media palatina, hueso palatino y células en la sutura.

La hematoxilina y la eosina tiñen la región de la sutura media palatina, grupo control (A-C), grupo de animales a los que se realizó expansión al día 1 (D-F), 3 (G-I), 7 (J-L) y 14 (M-O). (C,F y I) Se observaron con un microscopio de luz polarizada y algunos especímenes se muestran en B,E y H respectivamente. A y B: las flechas apuntan al periostio dentro de la región de la sutura media palatina. G y H: las flechas apuntan a las regiones cartilaginosas más delgadas a lo largo de la superficie ósea palatina. J,K, M-O: las flechas apuntan a las áreas de nueva formación del hueso en los bordes de los huesos palatales. Dividido en escalas (A, B y C):

100µm.³⁷

La cicatrización de una sutura después de la expansión rápida podría implicar la formación de puentes óseos a través de la sutura.³⁸ La expansión rápida del paladar es un procedimiento ortopédico que ha demostrado influir no sólo en la sutura media sino también sobre el sistema sutural de las estructuras circunmaxilares, debido a que la mayor parte de la resistencia para la separación resulta en las estructuras circunmaxilares, porque los desplazamientos posteriores y anteriores de la maxila involucran más suturas y por consiguiente la resistencia para la separación aumenta.^{39 40}

Los estudios histológicos han confirmado que el desplazamiento, visto cefalométricamente, es mediado por resorción y remodelación en las articulaciones suturales del maxilar.⁴¹ Este escenario de resorción directa es frecuentemente precedido de hialinización local.⁴² La formación de zonas hialinizadas acelulares también puede producirse en otras áreas de las estructuras maxilares superiores. Por ello, después de la expansión de la sutura media, habrá zonas acelulares no sólo en el ligamento periodontal sino que también podrá observarse hialinización de fibras colágenas en varias suturas del maxilar.

Las fuerzas de compresión intermitentes, vía masticación, han sido propuestas para mantener y producir la diferenciación de las células osteocondroprogenitoras en condrocitos en la sutura del paladar.^{43 44} Cuando el estímulo mecánico no es

transferido a la sutura por la inserción de un revestimiento bucal o por la extracción apropiada de algún diente, la transformación normal del condrocito no ocurre.

La aplicación de una fuerza ortodóntica aplicada a la sutura ha demostrado modificar la configuración normal de la estructura del cartílago. Previamente Takahashi et al (1996) reportan los cambios de cartílago a hueso provocado por la fuerza de expansión aplicada. Los cambios producidos fueron atribuidos a la alteración en las vías de diferenciación de células progenitoras de condroblastos a osteoblastos. Estos cambios son de particular interés por investigadores que estudian los efectos de las fuerzas sobre los huesos craneofaciales, en los que muchas suturas moldean cartílago secundario temporalmente durante el desarrollo temprano.⁴⁵

Histología y formación del callo de fractura:

El tejido de reparación de la fractura se llama callo, el tejido de granulación se convierte en tejido conectivo denso, dentro de él se desarrollan cartílago y fibrocartílago, para constituir el callo fibrocartilaginoso. Son collares de tejido de reparación (fibroblastos), que llenan el hueco entre los fragmentos y después origina su unión. El callo alrededor de los fragmentos recibe el nombre de callo externo, periostio o callo de fijación; el que se forma entre los propios fragmentos se llama callo interno, modular, endóstico o callo de unión.

La formación de hueso, comienza a cierta distancia de la línea de fractura, el periostio aumenta su grosor notablemente al activarse y proliferar las células osteógenas, este crecimiento es acompañado de capilares periósticos. En las capas más superficiales del callo, el crecimiento de las células es casi avascular de modo

que se transforman en condroblastos y la producción de cartílago,⁴⁶ se forma el callo óseo, que es una red de trabéculas subperiósticas. El callo externo presenta 3 zonas:

- a. Una zona de nuevas trabéculas óseas, (la más cercana a los fragmentos)
- b. Una región cartilaginosa intermedia
- c. Una zona externa de células en proliferación.

La zona de cartílago presenta hipertrofia y maduración, se calcifica la matriz y se sustituye por hueso. Las trabéculas óseas formadas en primer término se unen a los fragmentos de la fractura, el hueso necrótico es resorbido por los osteoclastos. Los osteoblastos migran a esta área y sustituyen con tejido óseo vivo.

Remodelación del callo óseo

El callo es entonces una masa de hueso esponjoso en forma de huso y se divide en:

- Callo externo
- Callo interno

En el callo interno aparecen nuevas trabéculas óseas en la cavidad medular de cada fragmento por proliferación de células del endostio, además de formarse otras trabéculas entre los fragmentos del hueso. Esta formación de hueso se cumplirá solo si el riego sanguíneo es adecuado. Por un proceso de remodelación, el hueso esponjoso se convierte en hueso cortical denso, se produce luego la reabsorción de las trabéculas de la periferia del callo para restablecer los contornos originales del hueso.⁴⁷

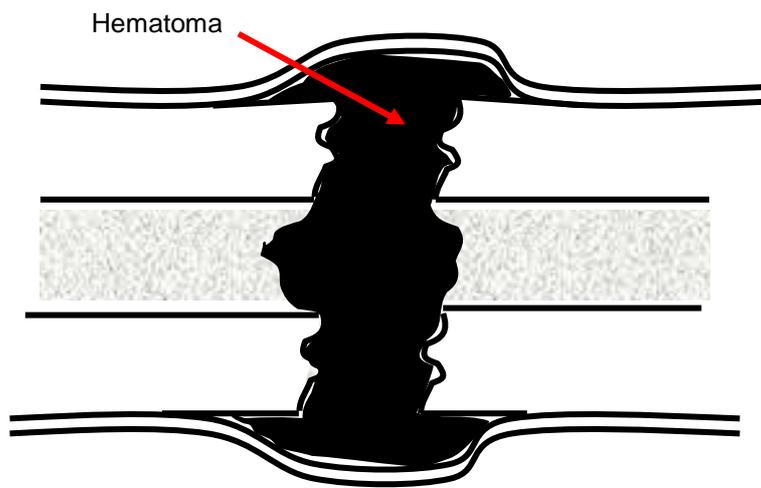


Fig. (a)

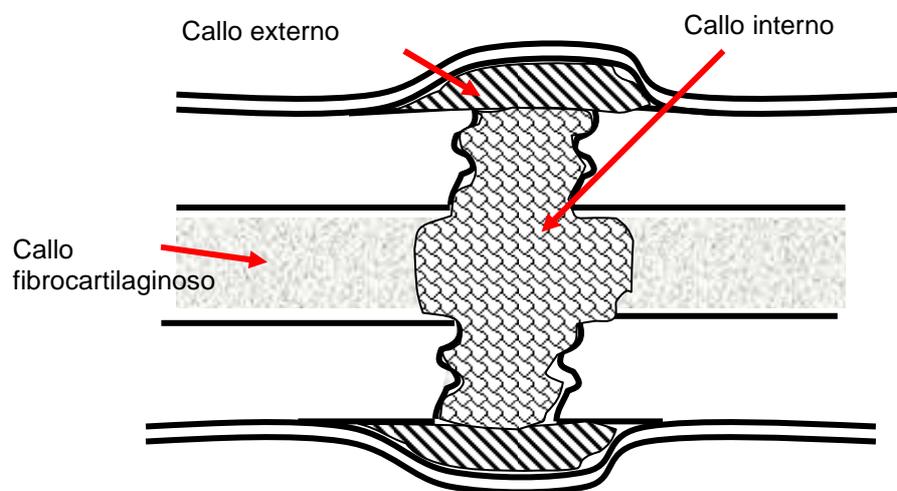


Fig. (b)

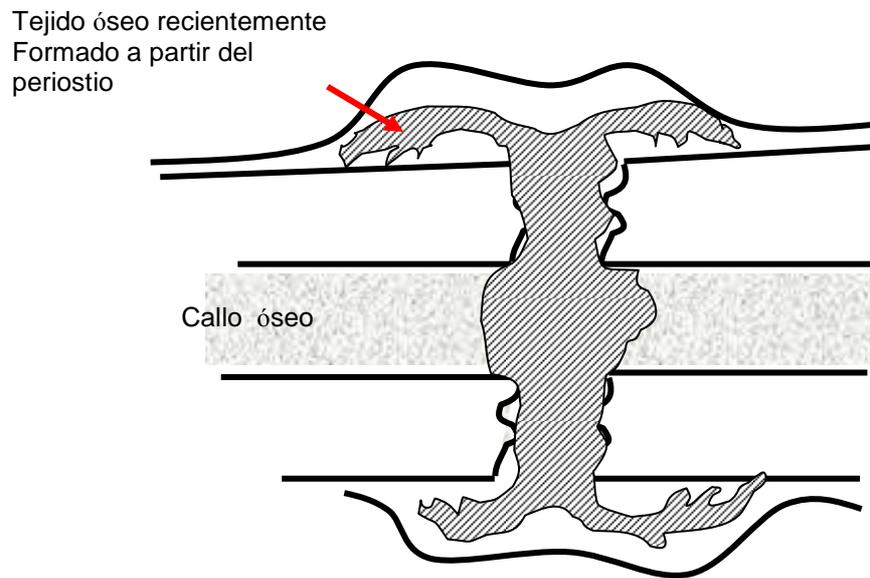


Fig. (c)

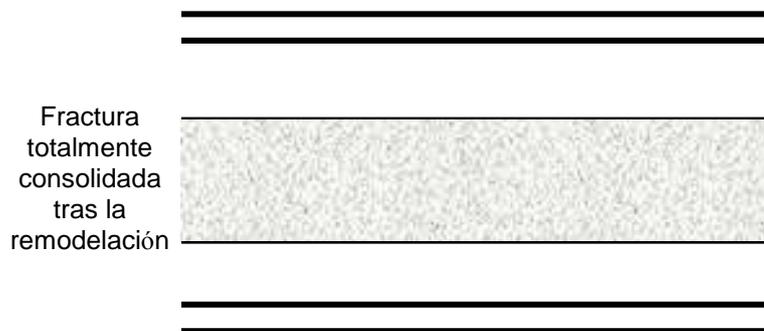


Fig. (d)

Fig. a, b, c, y d. Dibujos esquemáticos de los estadios sucesivos de la consolidación de una fractura ósea. (Según Grollman)⁴⁸.

Expansión de la sutura media palatina

Los resultados del tratamiento ortodóncico son potencialmente inestables, por lo que es necesario recurrir a la retención mecánica debido a que los tejidos gingivales y periodontales se ven afectados por la movilización ortodóncica de los dientes y necesitan tiempo para reorganizarse; además los dientes pueden quedar en una posición inherentemente inestables tras el tratamiento, con lo cual las presiones de los tejidos blandos producen una constante recidiva. A fin de mantener los resultados del tratamiento con estabilidad a largo plazo en la actualidad la recidiva es impedida por retención mecánica con varios aparatos. Cualquier recidiva que se produce se considera como el resultado de resorción del nuevo hueso formado en las zonas de tensión donde se produjo el movimiento dentario. En base a esta consideración es de gran importancia explorar otros procedimientos eficaces para inhibir la resorción ósea como un posible factor determinante en la prevención de la recidiva en ortodoncia.

Resulta relativamente fácil ensanchar el maxilar superior abriendo la sutura palatina media antes de la adolescencia y durante la misma, pero esto es cada vez más difícil según va creciendo el paciente.⁴⁹

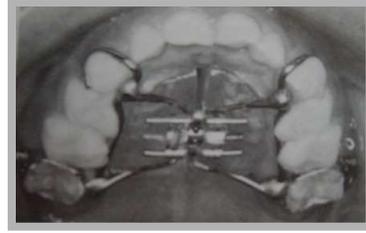
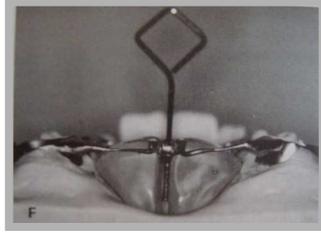
La sutura palatina media puede separarse mediante expansión rápida o lenta y en ambos casos se puede emplear el mismo tipo de aparato para la separación

palatina. En cualquiera de los casos, el aparato permanece fijo permanentemente el mismo tiempo, ya que con la expansión lenta es suficiente un período de estabilización más corto. En el caso de la expansión rápida, el proceso de separación dura aproximadamente unas 2 semanas, pero después se debe estabilizar el perno y mantener el aparato colocado durante un período de retención de 3 o 4 meses. En el caso de la expansión lenta, se requieren unos 2 meses y medio para lograr la expansión, y se puede retirar el aparato al cabo de otros 2 meses.



Dentro de los componentes de un expansor palatino se encuentran:

- Anclaje muco-dentosoportado provee la ventaja de no solo apoyarse en los dientes sino también sobre las paredes laterales del maxilar.
- Alambre del 0.040.
- Acrílico en la mucosa palatina.
- El tornillo abre 0.8mm a 1mm con cada vuelta completa.
- El botón de acrílico se extiende en toda la bóveda palatina a unos 5mm del borde libre de la encía.
- El tornillo se localiza sobre el rafé palatino a la altura del tercio cervical de los dientes de manera que quede paralelo al plano oclusal.



Cabe esperar una ligera recidiva tras la expansión palatina debido a la elasticidad de los tejidos blandos del paladar: ya que la razón de la primera recidiva cuando un diente es movilizado dentro de las primeras 24hrs es que el ligamento periodontal es deformado y vuelve a su forma original, liberando la tensión interior; la recidiva después de la expansión de la sutura palatina media se considera que se debe a un mecanismo similar y la recidiva disminuye gradualmente como dura la retención mecánica.^{50, 51} Por consiguiente, conviene sobre corregir inicialmente la mordida cruzada. Incluso si se han llevado a cabo los 3-4 meses de estabilización con el separador palatino, será necesario seguir reteniendo la corrección de la mordida cruzada después de retirar el aparato fijo.⁵²

Los Bifosfonatos

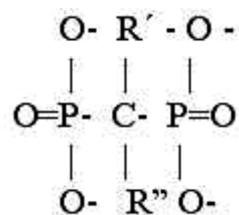
Los bifosfonatos son drogas utilizadas para tratar desordenes de metabolismo óseo.⁵³ El uso de los bifosfonatos comenzó de forma industrial a inicios del año 1865, se refiere en la literatura su síntesis química inicial en 1865 por químicos alemanes.⁵⁴ Debido al estudio de su estructura, hoy día se conoce un gran número de bifosfonatos entre los cuales se ha logrado determinar su uso específico en patologías que afectan el sistema óseo humano.

Los bifosfonatos están adquiriendo en los últimos años una importancia creciente en el tratamiento de diversas patologías entre las que se incluyen las metástasis óseas líticas, la hipercalcemia maligna, el mieloma múltiple, la osteoporosis y la enfermedad de Paget.

Estos compuestos son análogos del pirofosfato en los que un átomo de carbono sustituye al oxígeno entre los dos fosfatos, variando las cadenas laterales. Presentan una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita e inhiben la resorción ósea.

Son conocidas la eficacia y la potencia de los bifosfonatos, que por otra parte son bien tolerados en general, siendo relativamente rara la aparición de efectos secundarios de relevancia. Esta última característica se debe al depósito de bifosfonatos en el tejido óseo, donde su vida media es larga con relación al tiempo que permanecen en circulación. Estas cualidades hacen de los bifosfonatos unos eficaces fármacos de manejo habitualmente seguro.⁵⁵

Estructura química de los bifosfonatos



En esta estructura química, P-C-P es una unión sencilla pero con una actividad fuerte en el tejido óseo. Se denominan bifosfonatos geminales porque se componen de dos uniones C-P con doble enlace para oxígeno.

Esta estructura tiene una gran variabilidad cambiando las dos cadenas laterales del átomo de carbono esterificado a los grupos fosfato. Se ha encontrado una analogía de esta estructura con la del pirofosfato, pero en vez de un átomo de carbono tiene uno de oxígeno.

Mecanismo de Acción de los Bifosfonatos

Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclástica en el tejido óseo. A nivel del osteoclasto se ha observado que se une a los cristales de apatita del hueso y que hay una acumulación de los bifosfonatos debajo de los osteoclastos, esto hace que se reduzca la actividad osteoclástica^{56, 57} cuando se altera el borde del osteoclasto disminuyendo su superficie, decrece la descalcificación focal que es realizada por los ácidos orgánicos que se acumulan bajo sus bordes corrugados y la actividad enzimática, al final del proceso se reduce el número de osteoclastos ya que se produce una apoptosis (Muerte celular programada) de estas células, por lo que tienen potencial antitumoral.

También inhiben la calcificación de forma efectiva en tejidos blandos como arterias, riñones y piel. Por último, algunos pueden entorpecer, según la dosis, la capacidad de mineralización de tejidos duros.

Actualmente se tienen nuevos hallazgos como: la inhibición de la reabsorción de hueso local y de cartílago, preservación de la arquitectura de la articulación y disminución de la reacción inflamatoria en la artritis producida por la carragenina ó por el uso del adyuvante de Freund⁶⁵.

Variedades de Bifosfonatos -Características y propiedades.

Entre los bifosfonatos tenemos el alendronato, risedronato, etidronato, Ibandronato, pamidronato, tiludronato, ácido zoledrónico, etc. Cada uno tiene propiedades específicas según los resultados obtenidos en investigaciones sobre patologías óseas humanas. Los bifosfonatos administrados por vía intravenosa son utilizados para condiciones más severas como múltiples mielomas, metástasis ósea de varios tipos de cáncer, hipercalcemia y enfermedad de Paget severa, debido a que los niveles sistémicos del medicamento son hasta 12 veces mayor que su uso oral, estos altos niveles de droga disminuyen gradualmente la resorción ósea.⁵⁸

Bifosfonatos orales nombre comercial y presentación

Principio activo (Nombre comercial)	Dosificación/Forma
Etidronato (Didronel)	200/400 mg comp
Clodronato (Bonefos)	400/800 mg comp 60 mg/ml ampolla
Tiludronato (Skelid)	200 mg comp
Alendronato (Fosamax)	5/10/35/40/70 mg comp 70 mg/75 ml solución oral
Ibandronato (Bonivia)	2,5/ 150 mg comp 3 mg/3ml viales

Potencia de los Bifosfonatos

Principio activo	Nombre comercial	Potencia
Etidronato	Didronel	1x
Clodronato	Bonefos, Loron	10x
Tiludronato	Skelid	10x
Pamidronato	APD, Aredia	100x
Neridronato	Sin marca	100x
Olpadronato	Sin marca	500x
Alendronato	Fosamax	500x
Ibandronato	Bondronat	1000x
Risedronato	Actonel	2000x
Zoledronato	Zometa	10000x

Clasificación de los bifosfonatos según su composición química

Contienen nitrógeno (NBPs)	No contienen nitrógeno (Non NBPs)
Alendronate	Clodronate
Ibandronate	Etidronate
Incadronate	Tilendronate
Alpadronate	
Pamidronate	
Risendronate	
Zolendronate	

Etidronato, risedronato, pamidronato y ácido zoledrónico son los bifosfonatos que han sido utilizados en estudios sobre hueso alveolar hasta el momento. Por lo que se explicarán de forma mas detallada:

- **Etidronato:** (1 - hidroxietilideno) - bisfosfonato. Su actividad anti-reabsortiva es relativamente alta pero a dosis elevadas también perjudica el proceso

normal de mineralización ósea. Disminuye la formación de piedras en los riñones, inhibe la osificación ectópica. Administrado sistémica, oral ó de forma tópica se ha observado la misma eficacia en su efecto. En las últimas investigaciones se ha observado que con la administración tópica del etidronato hay una disminución de la formación del cálculo dental.

- **Risedronato:** { 1 – Hidroxi – 2 - (3-piridinil) – etilenbis - fosfonato. Tiene una alta potencia para inhibir la reabsorción ósea, esta en un rango entre > 1000 - < 10000 x con respecto a la potencia del etidronato. En las últimas investigaciones se ha observado un efecto inhibitor de la reabsorción ósea alveolar en periodontitis provocada de forma experimental.
- **Pamidronato:** (3 - Amino - 1 - hydroxypropy – lidere) bis- phosphonate . Tiene una potencia superior que el etidronato en un 100x para inhibir la reabsorción ósea. También tiene un efecto inhibitor de la reabsorción ósea alveolar según experimentos sobre ratas y combinado con calcitonina se ha observado un incremento en la superficie endosteal de la mandíbula.
- **Ac. Zoledrónico:** es un regulador del metabolismo óseo, utilizado en la prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irritación o cirugía del hueso o de la hipercalemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso. Se usa una dosis administrada en 15 min.; después de sólo 24 horas de una dosis intravenosa, el 99% del ácido zoledrónico ha sido eliminado del torrente sanguíneo; de este porcentaje, el 61% ha sido capturado por el hueso y el 39% restante ha sido excretado por el riñón.⁵⁹

Efecto de bifosfonatos sobre el hueso durante el movimiento ortodóncico.

En varios estudios se ha administrado el bifosfonato de forma tópica, oral e inyectada localmente en el hueso. En las conclusiones de todos estos estudios se ha obtenido un efecto inhibitor del movimiento ortodóncico,⁶⁰ lo cual puede ser útil cuando se requiera anclar o retener dientes en el tratamiento ortodóncico. Según un estudio realizado por Grier y Wise (1998)⁶¹, el bifosfonato: Pamidronato, además de inhibir el tiempo de erupción dental en ratas tanto de incisivos y molares, también se observó que aumenta el tamaño de los osteoclastos, incluyendo el número de núcleos, sugiriendo que el precursor de células mononucleares pueden aun fusionarse para formar osteoclastos a pesar de la reducida habilidad de estos osteoclastos para reabsorber hueso. En otros estudios, el bifosfonato: Risedronato, tiene un efecto inhibitor de la reabsorción ósea, actuando sobre los osteoclastos, produciendo formas degeneradas de estos, formas redondeadas anómalas, pérdida de polaridad y picnosis, y otras formas probadas de bifosfonato tienen el mismo efecto inhibitor de reabsorción ósea como con el bifosfonato experimental llamado (AHBuBP).⁶²

Efectos secundarios de los bifosfonatos

- *bisfosfonatos orales*, pueden causar dolor de estómago y la inflamación y las erosiones del esófago, que es el principal problema de la vía oral. Esto se puede prevenir al permanecer sentado en posición vertical durante 30 a 60 minutos después de tomar el medicamento.
- *bisfosfonatos por vía intravenosa*, puede dar fiebre y síntomas parecidos a la gripe después de la primera infusión. Estos síntomas no se repitan con las infusiones posteriores.
- Hay un ligero aumento del riesgo de alteraciones electrolíticas, pero no lo suficiente para garantizar un seguimiento regular.
- En la insuficiencia renal crónica, los fármacos se excretan mucho más lentamente, y es necesario ajustar la dosis.
- Los bisfosfonatos se han asociado con la osteonecrosis de la mandíbula, con la mandíbula, dos veces más frecuentemente afectados, el maxilar y la mayoría de los casos se producen tras la administración de dosis altas por vía intravenosa utilizado para algunos pacientes con cáncer. Alrededor del 60% de los casos son precedidos por un procedimiento quirúrgico dental (que incluyen el hueso), y se ha sugerido que el tratamiento con bifosfonatos se debe posponer hasta después de cualquier trabajo dental para eliminar posibles lugares de infección (el uso de antibióticos de otro modo puede estar indicada antes de cualquier cirugía).
- Un número de casos de intensos dolores de huesos, articulaciones o dolor musculoesquelético se han reportado.

- Estudios recientes han reportado el uso de bifosfonatos (alendronato y específicamente zoledronato) como un factor de riesgo para la fibrilación auricular en las mujeres. La respuesta inflamatoria frente a los bifosfonatos o fluctuaciones en los niveles de calcio en la sangre se han sugerido como posibles mecanismos.
- Metaloproteinasas de matriz 2 puede ser un gen candidato para la osteonecrosis los bisfosfonatos de los maxilares, ya que es el único gen conocido asociado con anomalías en los huesos y la fibrilación auricular, los cuales son los efectos secundarios de los bifosfonatos.
- Existen preocupaciones de que el uso de bifosfonatos a largo plazo puede resultar en severas o más-la supresión del recambio óseo, especialmente en la región sub-trocantérea del fémur. Se cree que las micro-grietas en el hueso no son capaces de curar y, finalmente, se unen y se propagan, dando lugar a fracturas atípicas. Estas fracturas tienden a cicatrizar mal y con frecuencia requieren alguna forma de estimulación ósea, por ejemplo, el injerto de hueso como un procedimiento secundario. Esta complicación no es frecuente, y el beneficio de reducción de la fractura en general tiene todavía. (70)

Posibilidad de tratamiento en pacientes medicados con bifosfonatos

Tipo de tratamiento	Bifosfonatos orales	Bifosfonatos IV
Conservadora	Sin problemas	Sin problemas
Prótesis	Sin problemas	Endodoncia con precaución
Periodoncia	Con precaución	Fija a ser posible
		Detartrajes sin problemas
		RAR con precaución
		Cirugía contraindicada
Implantes	Con precaución	Contraindicados
Exodoncias o cirugías	Con precaución	Contraindicadas
Órtodoncia	Con precaución	Con precaución

Para obtener información de las interacciones entre diferentes tipos de células y de cómo responden ellas a un estímulo mecánico, es crucial utilizar un modelo animal *in vivo*. Las suturas craneofaciales en ratas y en ratones pueden ser usados para tales estudios biomecánicos,^{63 64} lo que nos permite obtener información de los eventos celulares y moleculares inducidos cuando tales suturas son expuestas a tensiones mecánicas.⁶⁵

Así se ha considerado trascendente comparar los resultados que nos ofrece el uso del ácido zoledrónico como coadyuvante en la inhibición de la resorción ósea y como un posible factor determinante en la prevención de la recidiva en ortodoncia. Dentro de nuestros objetivos tenemos, investigar el efecto del Ácido Zoledrónico (un bifosfonato inhibidor de la resorción ósea) en la remodelación ósea en ratas posterior a la expansión rápida de la sutura palatina media. Comparar la respuesta ósea después de una expansión de la sutura palatina media en ratas con el uso del ácido zoledrónico y sin él.

Evaluar el grado de contracción de la sutura palatina media en ratas después de eliminar el mecanismo de expansión. Conocer el grado de inhibición de la resorción ósea en la sutura palatina media de ratas obtenida después del uso del ácido zoledrónico.

La investigación pretende contribuir en la información acerca de si el uso del ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea del tejido neoformado en la sutura palatina media en ratas y por lo tanto ayuda a tener un periodo de retención mecánica más corto por lo que en un futuro se espera aplicar el uso de éstos fármacos como ayuda en la estabilización del tratamiento ortodóncico en seres humanos.

HIPOTESIS

El ácido zoledrónico inhibe la resorción ósea, por lo tanto disminuirá la recidiva que ocurre después de la expansión de la sutura palatina media en ratas.

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Equipo y Materiales

Estuche de disección

Alambre de Níquel Titanio (NiTi) .012

Pinza de Ortodoncia “Pico de Pajaro”

1. Se seleccionaron 20 ratas y se formó dos grupos cada uno con 10 animales.
2. Se colocó bajo anestesia general un dispositivo de expansión a los dos grupos de estudio el cual es fabricado con alambre de Níquel-Titanio calibre 0.012 de 5.5mm de ancho por 5mm de largo, con una activación de 1.5mm para aplicar una fuerza de 20gr., entre los primeros y segundos molares, colocado de acuerdo a la técnica descrita por Igarashi y col (1998)(fig.1) en los cuales se describieron las características histológicas a lo largo de la sutura palatina una vez que se han sometido a dicho tratamiento.

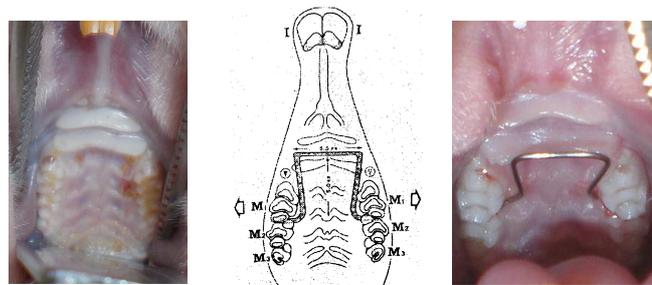


Fig. 5. Resorte en forma de “U”. El aparato ortodóntico colocado entre los primeros y segundos molares maxilares derechos e izquierdos. Las flechas señalan la dirección del movimiento.

3. Se tomaron fotografías en ambos grupos con una regla milimétrica metálica, antes de la inserción del dispositivo, a los 21 días y a los 28 días, para medir la distancia intermolar obtenida entre las cúspides mesio-palatinas de los primeros molares superiores y toma de impresiones totales superiores con silicón.



Fig. 6. Medición antes de la colocación del dispositivo,
toma de impresión total superior
y medición a los modelos de estudio.

4. A los modelos de estudio obtenidos de las impresiones con silicón se fotografiaron y se imprimieron para realizar la medición con un Vernier.



Fig. 7. Medición a los modelos de estudio con un Vernier.

5. El día 21 se retiró el dispositivo de expansión en ambos grupos de estudio.
6. En el grupo A no se le colocó solución salina.

7. En el grupo B se administró ácido zoledrónico por vía intramuscular con una sola aplicación. Se utilizó la siguiente formula para la aplicación del ácido zoledrónico

$$X \quad x \quad 40\text{mg} \quad / \quad 1000 \quad / \quad 63$$

8. El día 28 se sacrificaron los animales por sobre-exposición a CO₂. Una vez sacrificados se les disecó el maxilar y se tomaron fotografías a ambos grupos de estudio e impresiones con silicón, posteriormente se fijaron los maxilares en paraformaldehído en buffer de fosfatos posteriormente se descalcificaron con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) a ph 7.4, o hasta que radiográficamente se observó la completa descalcificación.

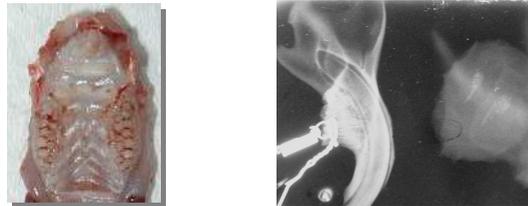


Fig. 8. Se disecó el maxilar y se comprobó radiográficamente la descalcificación.

9. Posteriormente se deshidrataron en alcoholes crecientes para incluirse en parafina y obtener cortes frontales seriados de 5 micras seguidos por la observación histológica con previa tinción con hematoxilina y eosina.



Material par Inclusión:

- Parafina, cápsulas y cubos
- Desparafinador
- Horno
- Platina Caliente
- Microtomo
- Vidriería para trenes de tinción
- Reactivos y soluciones necesarios para las técnicas histológicas

Material de Montaje de Preparaciones:

- Porta objetos
- Cubre objetos

Técnica de Hematoxilina y Eosina

Los núcleos se tiñen de morado mientras que el citoplasma se tiñe de naranja a rosa.

Se desparafinarán los cortes de tejido, calentándolos en una estufa de cultivo Marca BG Modelo E-33 a 57° C durante toda una noche , y posteriormente serán sumergidos los cortes dentro de las canastillas de tinción como a continuación se indica:

Para iniciar la desparafinización:

- o Xilol I durante 5 min.
- o Xilol II durante 5 min.

Para hidratar:

- o Xilol – OH 3 min

- Alcohol al 100% durante 3 min.
- Alcohol al 90% durante 3 min.
- Alcohol al 80% durante 3 min.
- Alcohol al 70% durante 3 min.
- Agua durante 5 min.

Tinción.

- Hematoxilina durante 1 min. (teñir núcleos)
- Agua durante 1 min. (quitar exceso de Hematoxilina)
- Eosina durante 5 min. (teñir citoplasma de contraste)
- Alcohol al 70% durante 1 min. (quitar el exceso de Eosina)

Para deshidratar:

- Alcohol al 80% durante 2 min.
- Alcohol al 90% durante 3 min.
- Alcohol al 100% durante 5 min.

Para quitar el alcohol:

- Xilol I durante 3 min.
- *Para aclarar los tejidos*
- Xilol II durante 5 min.

Para finalizar montar con Resina sintética y cubreobjetos.

10.A continuación se realizó la observación histológica enfocada a nivel de sutura palatina con el propósito de describir las características presentes en la sutura de ratas de los diferentes grupos con ayuda del microscopio Motic B1-223A y una cámara Moticam 2000 2.0 pixel USB 2.0 para capturar imágenes con el software Motic Images Plus 2.0ML.

RESULTADOS

Grupo A (Grupo testigo)			
espécimen	día 0	día 21	día 28
1	5.5mm	4.86mm	4.97mm
2	5.75mm	5.16mm	4.36mm
3	5.5mm	5.11mm	4.44mm
4	5.5mm	5.63mm	4.78mm
5	5.5mm	4.64mm	4.07mm
6	5.5mm	5.01mm	4.19mm
7	6mm	4.573mm	4.09mm
8	6mm	5.11mm	4.76mm
9	6mm	4.46mm	4.56mm
10	5.5mm	4.95mm	4.36mm

Grupo B (Grupo experimental)			
ESPÉCIMEN	día 0	día 21	día 28
1	6mm	4.76mm	4.85mm
2	5.5mm	5.23mm	5.16mm
3	6mm	5.72mm	5.27mm
4	5.75mm	5.4mm	5.39mm
5	5.5mm	4.58mm	4.37mm
6	5mm	4.66mm	4.67mm
7	5.5mm	5.34mm	4.41mm
8	5.5mm	5.92mm	4.65mm
9	6mm	4.96mm	4.13mm
10	5.5mm	5.47mm	4.89mm

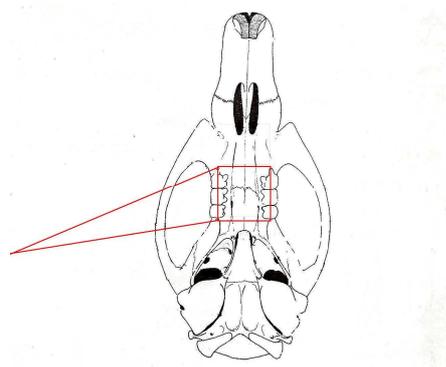
Longitud intermolar en mm			
	Testigo 21	Testigo 28	Recidiva
Media	4.573	4.458	0.51
	Exp. 21	Exp. 28	Recidiva
Media	5.21	4.779	0.151

Las mediciones en los grupos experimental y testigo no mostraron diferencias significativas ($t > 0.051$).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
recidiva	Equal variances assumed	1.572	.226	3.106	18	.006	.36230	.11663	.11726	.60734
	Equal variances not assumed			3.106	15.147	.007	.36230	.11663	.11391	.61069

Se tomaron cortes histológicos a nivel del primer y segundo molar



Grupo A (TESTIGO)

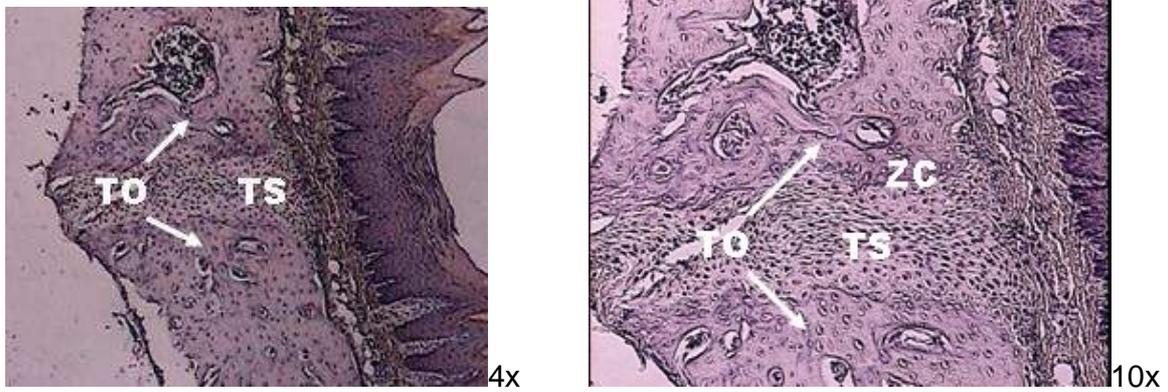


Fig. 9. (a) Corte histológico a nivel del primer y segundo molar en donde se observa la sutura palatina formada por tejido de la sutura (TS) también se observa el tejido óseo (TO) a los lados de la sutura y la zona condrogénica (ZC) a los bordes de la sutura.

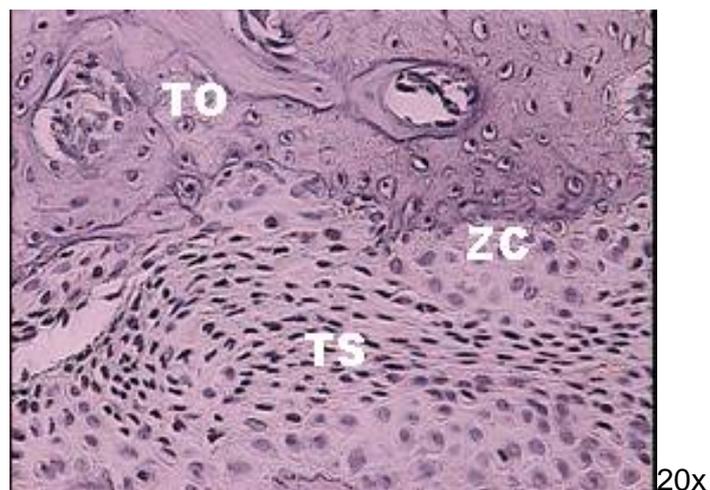


Fig. 9. (b) Misma zona a un aumento de 20x se observa el tejido que forma la sutura y la zona condrogénica (ZC) a los bordes de la sutura.

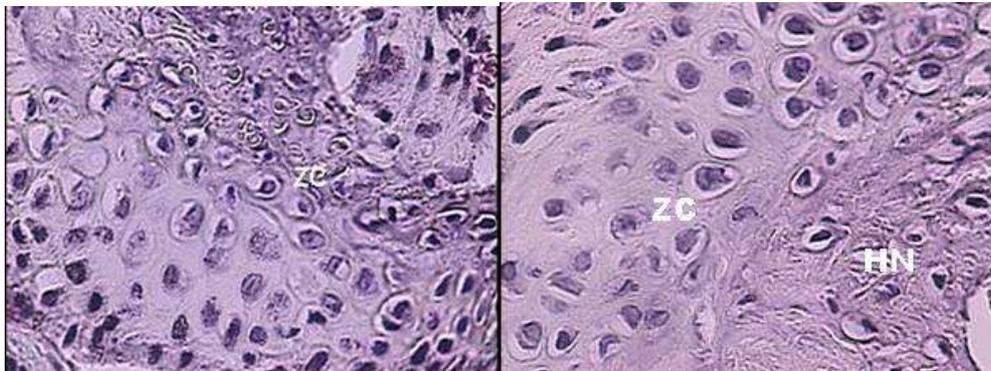


Fig. 10. Imágenes de otros especímenes a nivel de la sutura palatina media a un aumento de 40x se observa la zona condrogénica (ZC) a los bordes de la sutura y el hueso nuevo (HN) en formación.

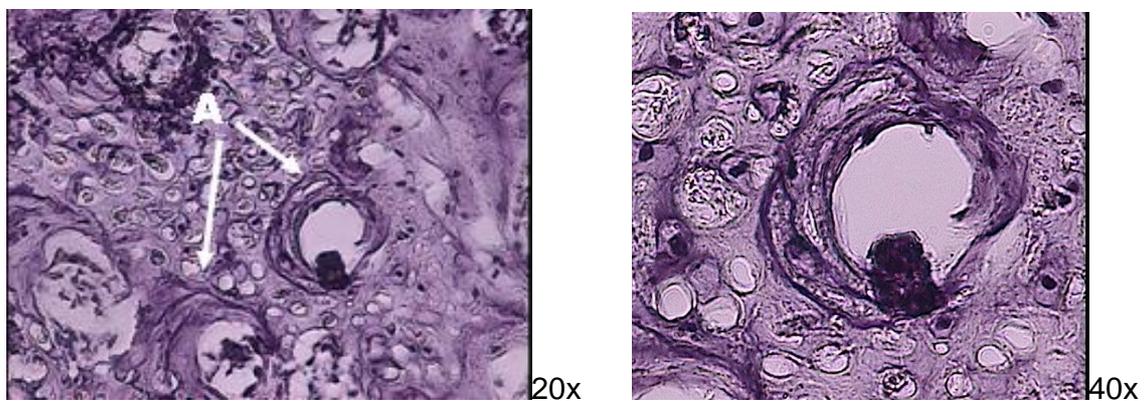


Fig. 11. En uno de los especímenes pertenecientes a este grupo se observó la presencia de apoptosis (A) muy marcada en la zona de la sutura palatina media.

Grupo B (EXPERIMENTAL)

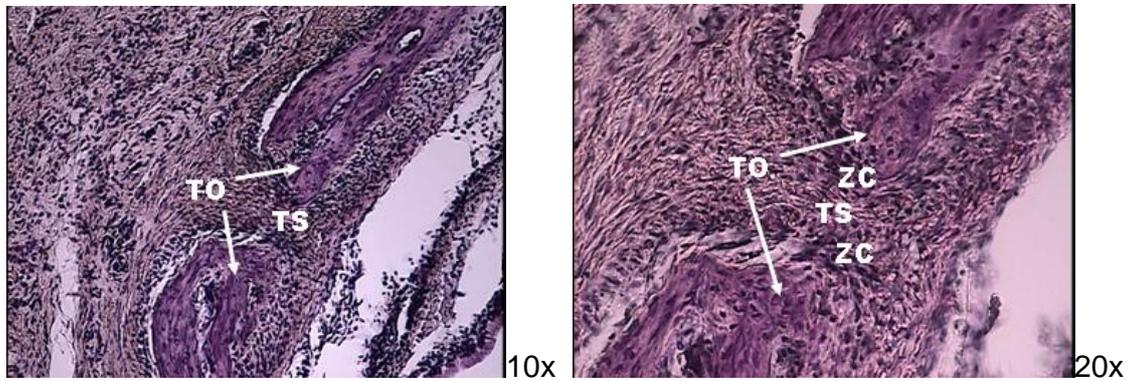


Fig. 12. (a) Corte histológico a nivel del primer y segundo molar en donde se observa el tejido de la sutura palatina (TS) también se observa el tejido óseo (TO) a los lados de la sutura y la zona condrogénica (ZC) a los bordes de la sutura

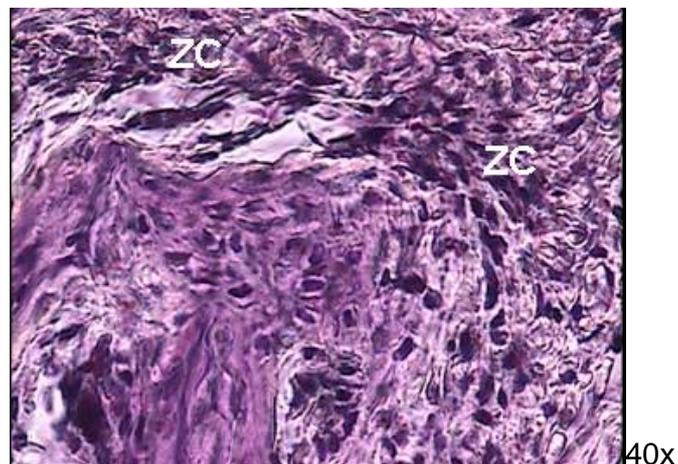


Fig. 13. Imagen de la misma zona a un aumento de 40x se observa la zona condrogénica (ZC) con mayor actividad que en los especímenes del grupo control.

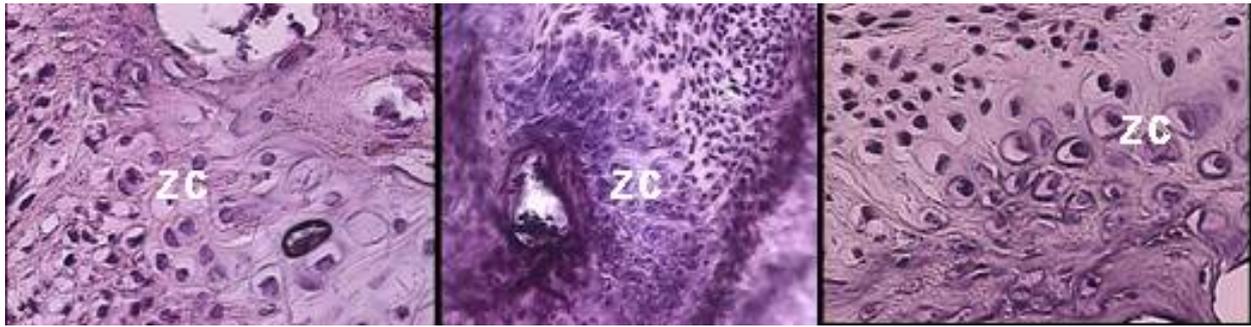


Fig. 14. Imágenes de otros especímenes a un aumento de 40x donde se observan zonas de condrogenesis con mayor actividad.

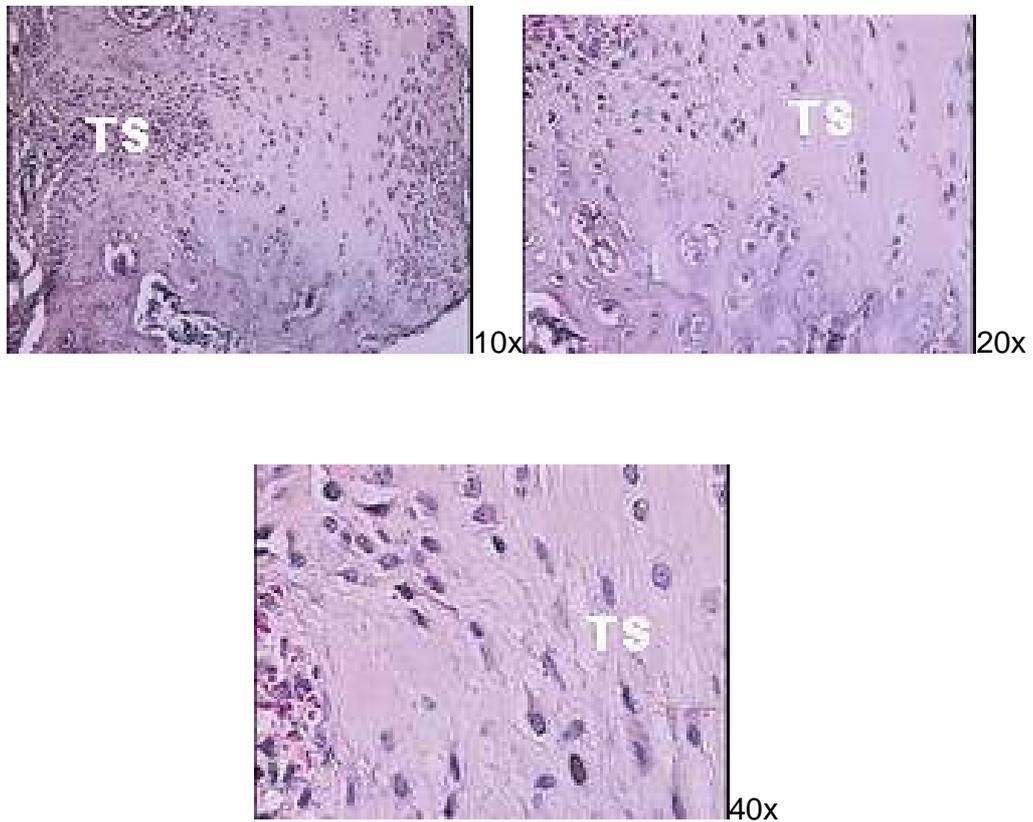


Fig. 15. Imagen de otros especímenes donde se observa la sutura palatina media y el ensanchamiento de dicha sutura posterior a la expansión, también se puede observar el estiramiento de las fibras del tejido de la sutura.

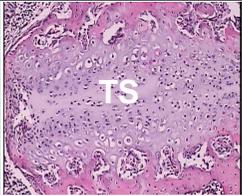
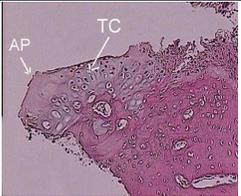
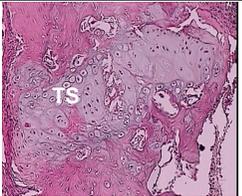
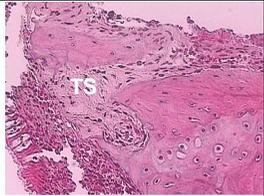
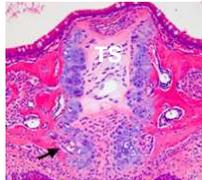
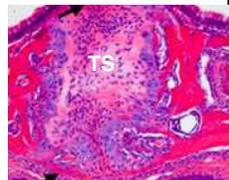
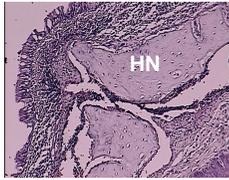
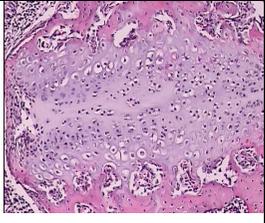
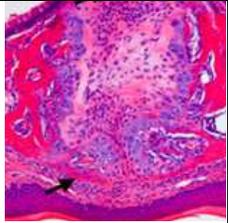
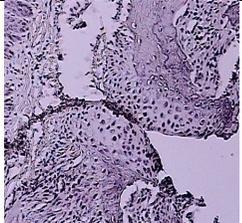
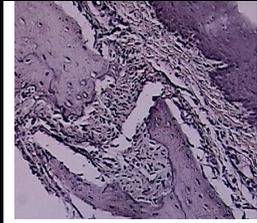
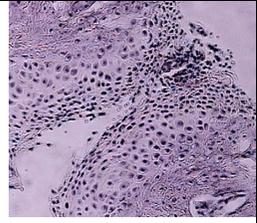
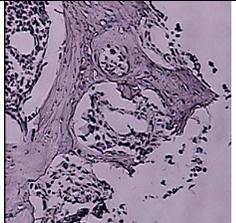
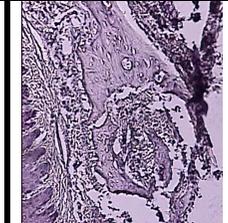
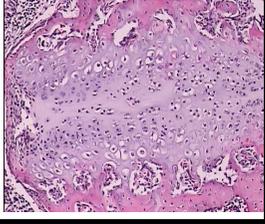
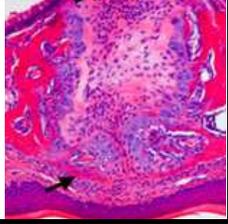
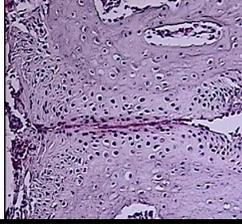
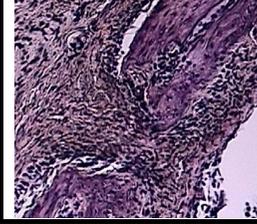
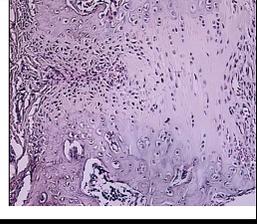
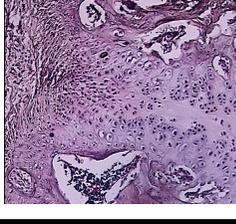
Expansión en días de la sutura palatina media en ratas						
Día 0	1	4	6	7	14	21
						

Tabla 1. En esta tabla se realiza una comparación de la sutura palatina media en ratas desde el día 0 hasta 21 después de colocar un dispositivo de expansión. Cortes histológicos de la zona de molares (10x). Día 0, es como se encuentra la sutura en condiciones normales. Día 1, de expansión, nótese la apófisis palatina (AP) y el tejido cartilaginoso (TC) con actividad condrogénica. Día 4, se observa en la zona de la sutura los procesos palatinos unidos por la sincondrosis con una mayor actividad condroblastica; aquí ya podemos observar la presencia de osteoide. Día 6, se observa una sutura palatina formada por hueso nuevo con una disminución de la actividad condrogénica y una ligera línea de tejido fibroso. Día 7y 14 las flechas indican las áreas de nueva formación del hueso en los bordes de los huesos palatales. Día 21 se observa mayor formación ósea en los bordes de la sutura (HN).³⁷

GRUPO TESTIGO IMÁGENES A 10x						
Control día 0	Control día 14 expansión	1	2	3	4	5
						
GRUPO EXPERIMENTAL IMÁGENES A 10x						
Control día 0	Control día 14 expansión	1	2	3	4	5
						

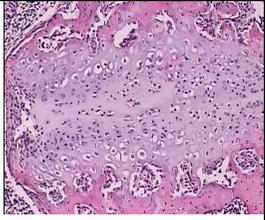
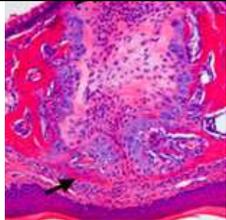
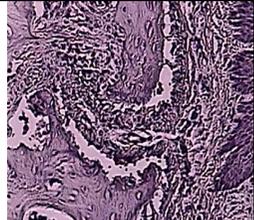
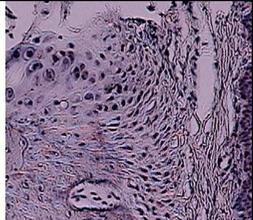
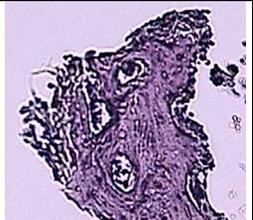
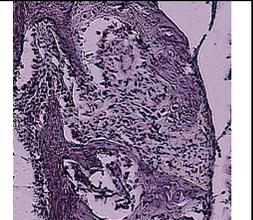
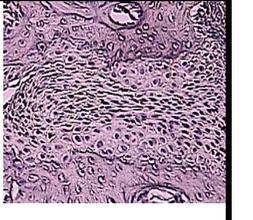
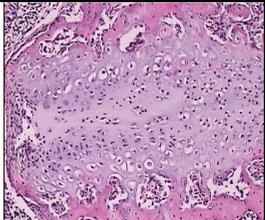
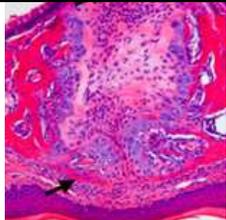
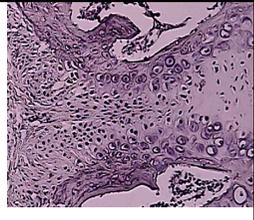
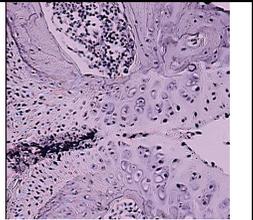
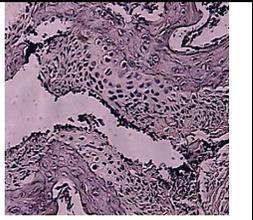
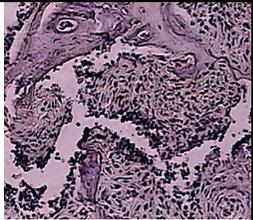
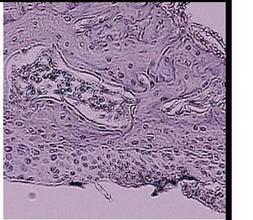
GRUPO TESTIGO IMÁGENES A 10x						
Control día 0	Control día 14 expansión	6	7	8	9	10
						
GRUPO EXPERIMENTAL IMÁGENES A 10x						
Control día 0	Control día 14 expansión	6	7	8	9	10
						

TABLA DE IMÁGENES GRUPO TESTIGO

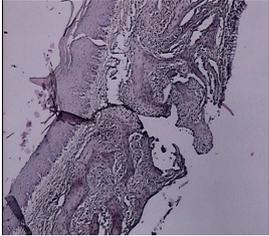
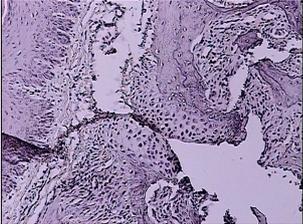
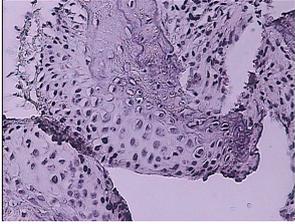
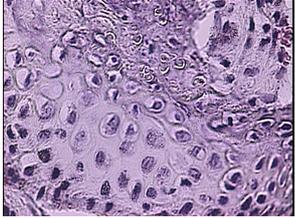
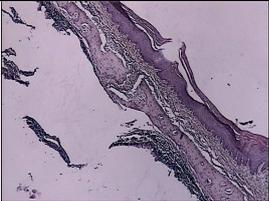
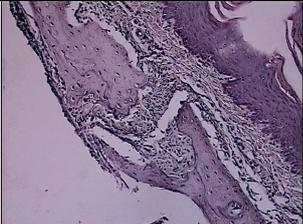
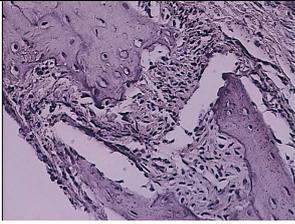
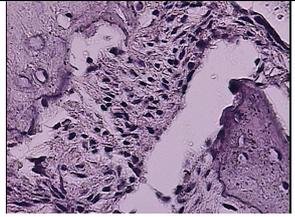
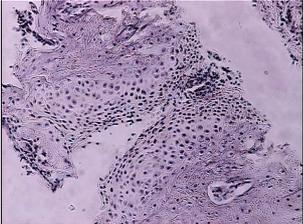
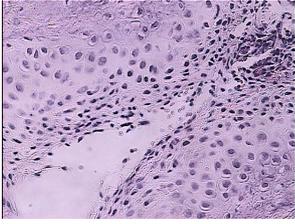
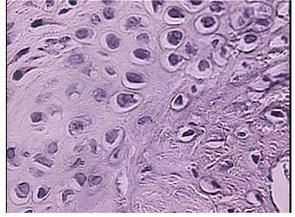
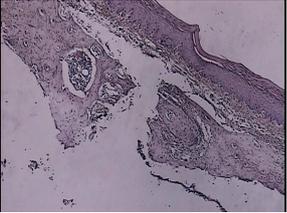
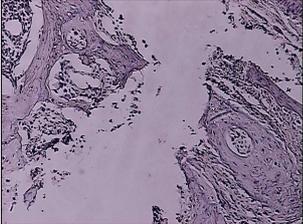
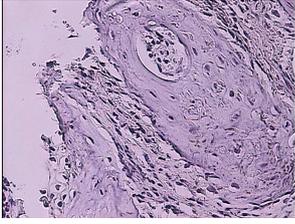
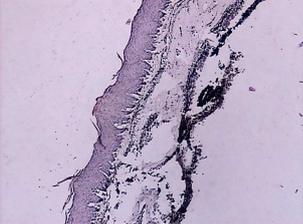
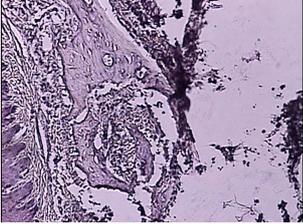
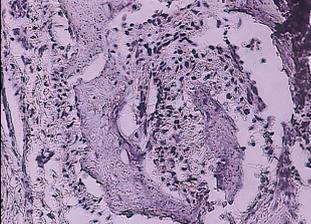
	4x	10x	20x	40x
1				
2				
3				
4				
5				

TABLA DE IMÁGENES GRUPO TESTIGO

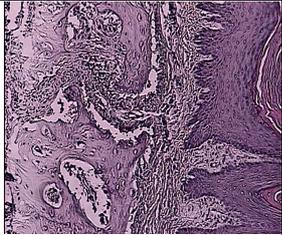
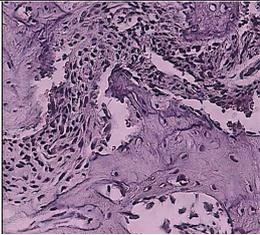
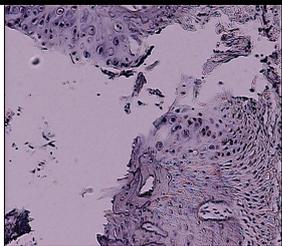
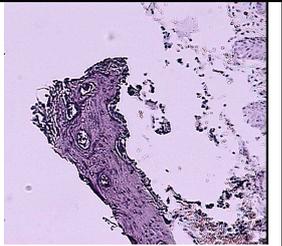
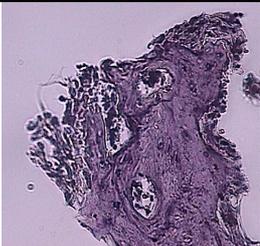
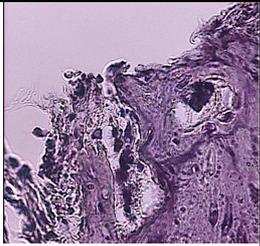
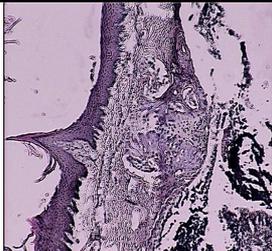
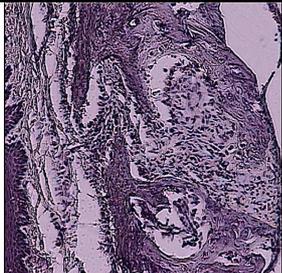
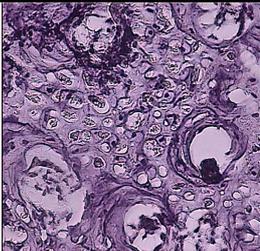
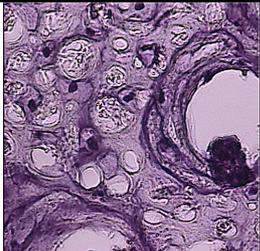
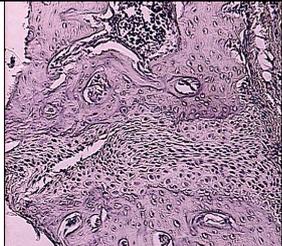
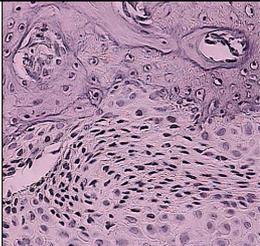
	4x	10x	20x	40x
6				
7				
8				
9				
10				

TABLA DE IMÁGENES GRUPO EXPERIMENTAL

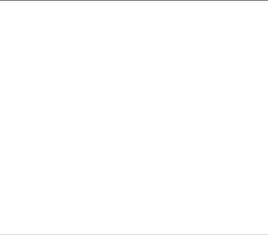
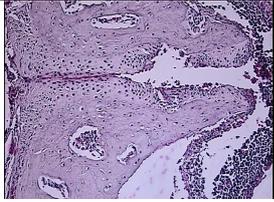
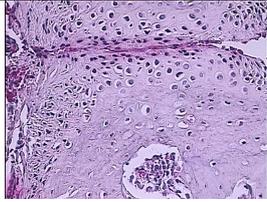
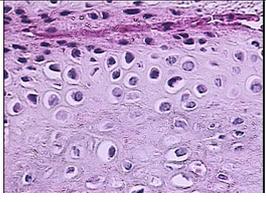
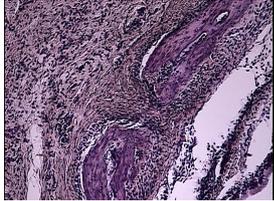
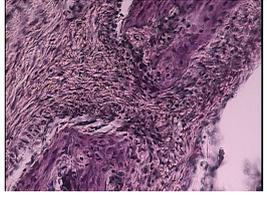
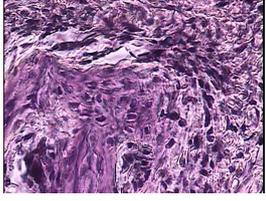
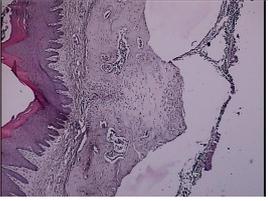
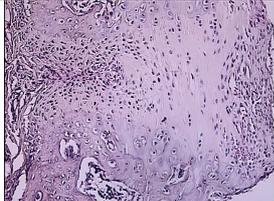
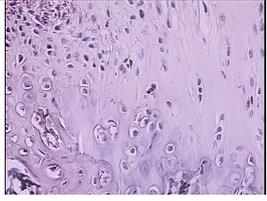
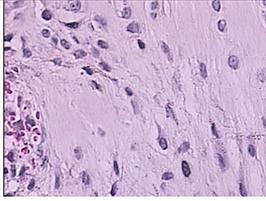
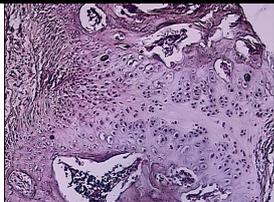
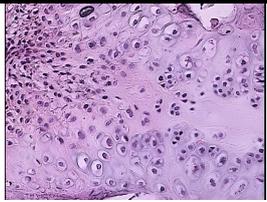
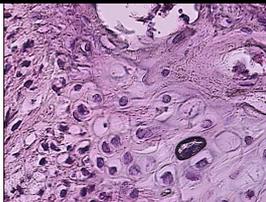
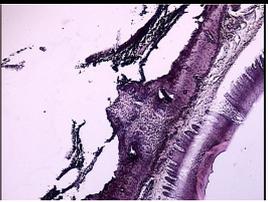
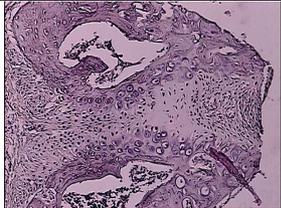
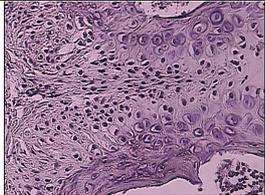
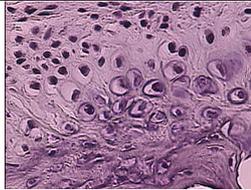
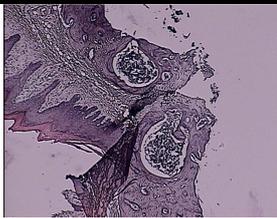
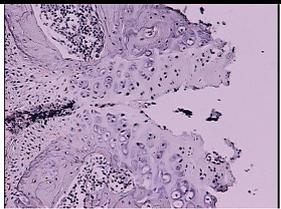
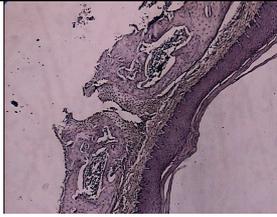
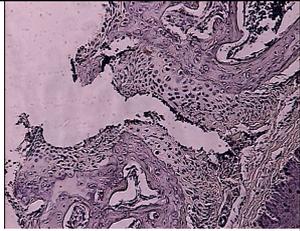
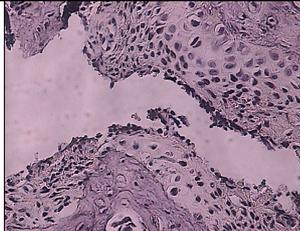
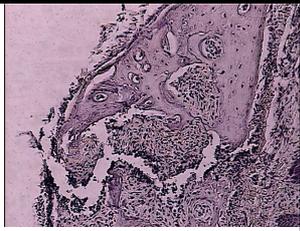
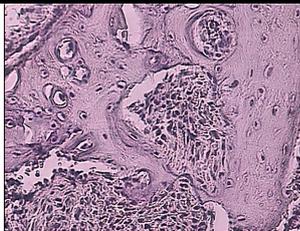
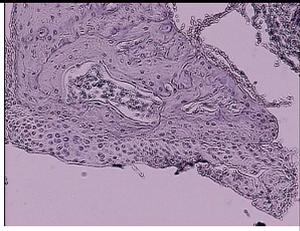
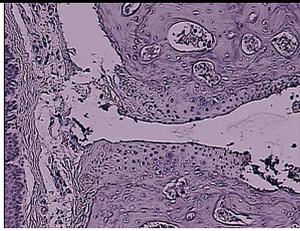
	4x	10x	20x	40x
1				
2				
3				
4				
5				

TABLA DE IMÁGENES GRUPO EXPERIMENTAL

	4x	10x	20x	40x
6				
7				
8				
9				
10				

DISCUSIÓN

Nuestros resultados permiten desechar nuestra hipótesis inicial de que los bifosfonatos disminuyen la recidiva al inhibir la resorción ósea posterior a la expansión de la sutura media palatina.

La hipótesis era sustentada por diversos estudios, ya que desde 1989 (Hughes ⁽⁵⁹⁾) reportó el efecto de los bifosfonatos en la inhibición de la resorción ósea a través de producir formas degeneradas de los osteoclastos, que adquieren formas redondeadas anómalas, pérdida de polaridad, picnosis.

En Ortodoncia el movimiento no deseado de los dientes de anclaje durante el tratamiento, o los cambios que ocurren en la posición de los dientes después de retirar la aparatología, y que constituyen la recidiva, dan como resultado tratamientos insatisfactorios tanto para el paciente como para el ortodoncista. En las últimas dos décadas algunos autores han propuesto la utilización de los bifosfonatos para magnificar el anclaje y disminuir el tiempo de retención para evitar la recidiva (Adachi y cols.⁽⁶³⁾, 1994).

En el presente estudio, no hubo diferencias significativas en la recidiva expresada como la diferencia en mm entre la medición de la longitud intermolar en el día 21 (día que se retiró el resorte) y la medición realizada 7 días después (día 28), entre el grupo que recibió solución salina y el grupo que recibió una sola dosis de ácido zoledrónico 24hrs antes de remover el resorte de expansión, a diferencia del estudio de Kayou, Hiroki et al. ⁽⁵²⁾ en el que informaron que el uso de los bifosfonatos (BP), impide la resorción ósea después de la expansión rápida palatina en ratas.

Desde 1994, Igarashi et, al. ⁽⁶⁰⁾, reportaron que sus resultados sugerían que los bifosfonatos sistémicos en régimen de cada tercer día podrían utilizarse para potenciar el anclaje o la retención dentaria en el tratamiento ortodóncico, ya que inhibieron en su modelo experimental la formación de osteoclastos y redujeron la recidiva en un 50%.

Kayou, Hiroki et, al. ⁽⁵²⁾ (1994) informaron que el bifosfonato (Etidronato) administrado en dosis diaria por 3 días, inyectada subcutáneamente, impidió el movimiento dentario ortodóncico y la recidiva.

Adachi et, al. ⁽⁶³⁾ (1994) con el propósito de evaluar el efecto de la administración local del risedronato en el movimiento ortodontico en ratas y en la recidiva administraron cada tercer día durante 3 semanas el bifosfonato reportando que la aplicación del risedronato inhibió la resorción ósea y mejoró la retención en su modelo de movimiento ortodontico.

Liu y cols. ⁽⁶⁶⁾ (2004) observo que al aplicar localmente Clodronato (BP) cada tercer día durante el movimiento dental se inhibió la resorción radicular.

Fujimura y cols. ⁽⁶⁷⁾ (2009) reportaron que los bifosfonatos administrados parenteralmente diariamente, durante 12 días inhibieron el movimiento ortodóncico y la resorción radicular.

Choi y cols. ⁽⁶⁸⁾ (2010) informaron que al utilizar el Clodronato (BP) localmente en una dosis de 10mm ol/L al día 1, 6 y 14; se provocó una disminución en el movimiento dental.

En los estudios anteriores se utilizaron bifosfonatos con una baja potencia relativa en el efecto de inhibición de resorción ósea, el ácido zoledrónico tiene una potencia relativa de 100,000 por lo que en este estudio se decidió utilizar una dosis única a diferencia de Kayou, Igarashi, Adachi, Liu, Fujirama y Choi que utilizan bifosfonatos de baja potencia en dosis múltiples. El efecto de pulso inhibió posiblemente la formación inicial de osteoclastos o generó una primera línea de destrucción de osteoclastos.

Por otro lado, Alatli y col. ⁽⁶⁹⁾ en 1996 reportaron que la inyección en una sola ocasión de un bifosfonato produjo la formación atípica de cemento hiperplásico. En nuestro estudio el examen histológico reveló una gran actividad de condrogénesis en el grupo al cual se le aplicó el BP y no la formación ósea y su estabilización como se esperaba, existió una mejor organización celular que en el grupo control, ya que en este grupo en uno de los especímenes se observó apoptosis, mas sin embargo en este grupo se observaron mayores zonas de formación de hueso nuevo, lo cual nos muestra que a nivel de la sutura media palatina el BP favoreció la condrogénesis y no la neoformación ósea.

CONCLUSIONES

En nuestro modelo experimental en el que utilizamos una dosis única de ácido zoledrónico no disminuyó la recidiva con respecto al grupo control. Con base en las características histológicas, la administración de una dosis única de ácido zoledrónico 24hrs antes de retirar el resorte de expansión indujo a los 7 días posteriores una visible proliferación celular y condrogénesis a diferencia del grupo testigo donde se observa tejido óseo, lo cual nos invita a seguir explorando los efectos del BP y continuar con una investigación más amplia por los resultados que se obtuvieron con este experimento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Proffit W, Fields HW. Ortodoncia Contemporánea Teoría y práctica, 3a. ed. México: Harcourt, 2001.
- 2) Haas AJ. Rapid expansión of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid-palatal suture. *Angle Orthod* 1961;31(2):73-90.
- 3) Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M, Mitani H. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone*. 1996 Apr;18(4):341-8.
- 4) Bo Hou, Naomi Fukai, Bjorn R. Olsen. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone* 40(2007) 1483-14.
- 5) Copray JC, Jansen HW, Duterloo HS. Effects of compressive forces on proliferation and matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *Arch Oral Biol* 1985;30(4):299-304.
- 6) Hinton RJ. Response of the intermaxillary suture cartilage to alterations in masticatory function. *Anat Rec* 1988;220(4): 376-87.
- 7) Kantomaa T, Tuominen M, Perttinen P. Effect of mechanical forces on chondrocyte maturation and differentiation in the mandibular condyle of the rat. *J Den Res* 1994;73(6):1150-6.
- 8) Saitoh S, Takahashi I, Mizoguchi I, Sasano Y, Kagayama M, Mitani H. Compressive force promotes chondrogenic differentiation and hypertrophy in midpalatal suture cartilage in growing rats. *Anat Rec*. 2000 Dec 1;260(4): 392-401.

- 9) Hall DK. 1979. Selective proliferation and accumulation of condroprogenitor cells as the mode of action of biomechanical factors during secondary chondrogenesis. *Teratology* 20: 81-92.
- 10) Sibermann, M., Reddi, A. R., Hnad, R. D., Leapman, R.D., von der Mark, k., AND Franzen, A. Further characterization of the extracellular matrix in themandibular condyle in neonatal mice. *J Anat* 151: 169-188; 1987.
- 11) Strauss, P.G., Closs, E.L., Schmidt, and Erfle, V. Geneexpression duringosteogenic differentiation in mandibular condyles in vitro. *i Cell Bioll* 10:1369 1378; 1990.
- 12) Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M, Mitani H. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone*. 1996 Apr;18(4):341-8.
- 13) Vij K, Mao JJ. Geometry and cell density of rat craniofacial sutures during early postnatal development and upon in vivo cyclic loading. *Bone* 2006;38(5):722-30.
- 14) Byron CD, Borke J, Yu J. Pashley D, Wingard CJ, Hamrick M. Effects of increased muscle mass on mouse sagittal suture morphology and mechanics. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;279(1): 676-84.
- 15) Bo Hou, Naomi Fukai, Bjorn R. Olsen. Mechanical force-inducid midpalatal suture remodeling in mice. *Bone* 40 (2007) 1483-14.
- 16) Pritchard J, ScottJ, Girgis F: The structure and development of cranial and facial sutures, *J Anat* 90:73, 1956.
- 17) Yen E, Yue C, Suga D: Effect of force on sintesis of type III and type I collagen in mouse interparietral suture, *J Den Res* 68:1746, 1989

- 18) Persson M, Thilander B: Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age, *Am J Orthod* 72:42, 1977
- 19) Persson M, Magnusson B, Thilander B: Suture closure in rabbit and man: a morphological and histochemical study, *J Anat* 125:313, 1978
- 20) Herring S: A biometric study of suture fusion and skull growth in peccaries, *Anat Embryol* 146:167, 1974
- 21) Moss M: Inhibition and stimulation of sutural fusion in the rat calvaria, *Anat Rec* 136:457, 1960
- 22) Persson M: structure and growth of facial sutures, *Odont Rev Suppl* 6, 1973.
- 23) Hass AJ. Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *Am J Orthod* 1970;57:219-55
- 24) Silbermann, M., Reddi, A. R., Hnad R.D., Leapman, R. D., von der Mark and Franzen, A. Further characterization of the extracellular matrix in the mandibular condyle in neonatal mice. *J Anat* 151:169-188; 1987
- 25) Strauss, P. G., Closs, E. I., Schmidt, and Erfle, V. Gene expression during osteogenic differentiation in mandibular condyles in vitro. *J Cell Biol* 10:1369-1378, 1990.
- 26) Hinton, R. J. Myotomy of the lateral pterygoid muscle and condylar cartilage growth. *Eur J Orthop* 12:370-379; 1990
- 27) Lunder HU, Leblond CP, von der Mark K. 1988. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphology, radioautography and type II collagen immunostaining of the mandibular condyle from weanling rats. *Am J Anat* 182:197-214.
- 28) Mizoguchi, I, Nakamura M., Takahashi I., Kagayama M, and Mitani H. An immunohistochemical study of localization of type I and type II collagens in

mandibular condylar cartilage compared with tibial growth plate.
Histochemistry 93:593-599;1990

29)Houston, W. J. B; Tuley W. J., Manual de Ortodoncia. Trad. José Antonio Ramos Tercero. México, Ed. El Manual Moderno, 1988. 407pp.

30)Canut Brusola, José Antonio. Ortodoncia clínica y terapéutica. 2ª. Ed. México, Ed. Salvat, 1992. 509pp

31)Carette MJ, Ferguson MW. The fate of medial edge epithelial cells during palatal fusion in vitro: an analysis by Dil labeling and confocal microscopy. Development 1992;114:379-88

32)Roberts WE et al. Vascular oriented differentiation gradient of osteoblast precursor cells in rat periodontal ligament: implications for osteoblast histogenesis and periodontal bone loss, J Periodont Res 22:461, 1987

33)Doherty MJ et al: Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo, J Bone Miner Res 13:828, 1998

34)Droschl: The effect of heavy orthopedic forces on the facial bones, Angle Orthod 45:36, 1975

35)Engstrom C, Thilander B: Premature facial synostosis: the influence of biomechanical factors in normal and hypocalcemic young rats, Eur Orthod 7:35, 1985

36)Linge L: Tissue reactions incident to widening of facial sutures. An experimental study in the Macaca mulatta, Trans Eur Orth Soc 48:487, 1972

37)Meikle M et al: Rabbit cranial sutures in vitro; a new experimental model for studying the response of fibrous joints to mechanical stress. Calcified Tissue Int 28:137,1979

- 38) Meikle M, Sellers A, Reynolds J: Effects of tensile mechanical stress on metalloproteinases by rabbit coronal sutures, *Calcified Tissue Int*:30;77,1980
- 39) Roberts W, Chase D: Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically induced osteogenesis, *J Dent Res* 60:174, 1981
- 40) Bo Hou, Naomi Fukai, and Bjorn R. Olsen* Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice *Bone*. 2007 June ; 40(6): 1483–1493
- 41) Melsen B: A histologic study of the influence of sutural morphology and skeletal maturation on rapid maxillary expansion in children, *Trans Eur Orth Soc*, 48:499, 1972
- 42) Starnback H et al: Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion, *Angle Orthod* 36, 152, 1966
- 43) Wertz R: Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening, *Am J Orthod*, 58:41, 1970
- 44) Droschl: The effect of heavy orthopedic forces on the suture of the facial bones, *Angle Orthod* 45:36, 1975
- 45) Linge L: Tissue reactions incident to widening of facial sutures. An experimental study in the *Macaca mulatta*, *Trans Eur Orth Soc* 48:487, 1972
- 46) Forbes DP, Al-Bareedi S (1986). Inhibition of secondary cartilage of the intermaxillary suture in Sprague-Dawley rats following the enucleation of maxillary molars. *J Cran Genet Dev Biol* 6:73-88
- 47) Ghafari J (1984). Palatal sutural response to buccal muscular displacement in the rat. *Am J Orthod Dentofac* 85:351-356
- 48) Finn Geneser. *Histología*. Ed. Panamericana, Argentina, 1988. 740pp.
- 49) Kobayashi ET, Hashimoto F, Kobayashi Y, Sakai E, Miyazaki Y, Kamiya T, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced rapid changes in cell fate at

- midpalatal suture cartilage of growing rats. J Dent Res. 1999 Sep;78(9):1495-504.
- 50)Engstrom C, Thilander B: Premature facial synostosis: the influence of biomechanical factors in normal and hypocalcemic young rats, Eur Orthod 7:35, 1985
- 51)Ekstrom C, Henrikson CO, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. Am J Orthod. 1977 Apr;71(4):449-55
- 52)Kayou, Hiroki, Shinji y Kazuo, Effects of Bisphosphonate on the Remodeling of Rat Sagittal Suture After Rapid Expansion, Angle Ortodontist: vol. 71, No. 4, págs. 265-273.
- 53)Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. Am J Orthod. 1957; 53:721–745.
- 54)Zimring JF, Isaacson RJ. Forces produced by rapid maxillary expansion; III forces present during retention. Angle Orthod. 1965; 35:178–186.
- 55)Proffit. Ortodoncia Contemporánea, 3ª. Edición, pág. 535
- 56)James J. Zahrowski, Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Volume 131, Issue 3, March 2007, Pages 311-320.
- 57)Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease.(1997).3rd Edition. pp:18,19,32-38,39-54,68,117-141.
- 58)Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) v.11 n.1 Madrid ene.-feb. 2006
- 59)Hughes DE, Macdonald BR, Russell RGG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. J Clin Invest. 1989; 83:1930–1935.

- 60) Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retention effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 106:279–289.
- 61) James J. Zahrowski, Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, Volume 131, Issue 3, March 2007, Pages 311-320.
- 62) www.saludzac.gob.mx/plm/prods/36630.htm
- 63) Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res.* 1994; 73:1478–1484.
- 64) Grier, R.L., Wise, G.E. (1998). Inhibition of tooth eruption in the Rat by a Bisphosphonate. *Journ. Dent. Res.* , Jan, 77(1), 8-15 .
- 65) Villoria Carmen, Efecto de Bisfosfonatos sobre el hueso y su repercusión sobre el movimiento ortodóncico. *Acta Odontológica Venezolana*, Vol. 42, No. 1, 2004.
- 66) Liu L., Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004. Oct; 26(5):469-73.
- 67) Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, Yoshida N. Influence of bisphosphonates on orthodontic Tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009 Dec; 31(6):572-7.
- 68) Choi J, Baek SH, Lee JI, Chang Y. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 No; 138(5):548.e1-8; discussion 548-9.

69)Alatli I, Helsing E, Hammarström L. Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1, 1-bisphosphonate injection. Acta Odontol Scand 1996 Apr;54(2):102-8.

70)© labor dental - Vol. 10 - nº 4 7-8/2009

ANEXOS

Equipo y Materiales

Estuche de disección

Alambre de Níquel Titanio (NiTi) .012

Pinza de Ortodoncia “Pico de Pajaro”

Material par Inclusión:

- Parafina, cápsulas y cubos
- Desparafinador
- Horno
- Platina Caliente
- Microtomo
- Vidriería para trenes de tinción
- Reactivos y soluciones necesarios para las técnicas histológicas

Material de Montaje de Preparaciones:

- Porta objetos
- Cubre objetos
-

Técnica de Hematoxilina y Eosina

Los núcleos se tiñen de morado mientras que el citoplasma se tiñe de naranja a rosa.

Se desparafinarán los cortes de tejido, calentándolos en una estufa de cultivo Marca BG Modelo E-33 a 57° C durante toda una noche, y

posteriormente serán sumergidos los cortes dentro de las canastillas de tinción como a continuación se indica:

Para iniciar la desparafinización:

- Xilol I durante 5 min.
- Xilol II durante 5 min.

Para hidratar:

- Xilol – OH 3 min
- Alcohol al 100% durante 3 min.
- Alcohol al 90% durante 3 min.
- Alcohol al 80% durante 3 min.
- Alcohol al 70% durante 3 min.
- Agua durante 5 min.

Tinción.

- Hematoxilina durante 1 min. (teñir núcleos)
- Agua durante 1 min. (quitar exceso de Hematoxilina)
- Eosina durante 5 min. (teñir citoplasma de contraste)
- Alcohol al 70% durante 1 min. (quitar el exceso de Eosina)

Para deshidratar:

- Alcohol al 80% durante 2 min.
- Alcohol al 90% durante 3 min.
- Alcohol al 100% durante 5 min.

Para quitar el alcohol:

- Xilol I durante 3 min.
- *Para aclarar los tejidos*
- Xilol II durante 5 min.

Para finalizar montar con Resina sintética y cubreobjetos.