



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**REGENERACIÓN ÓSEA Y OSEOINTEGRACIÓN AFECTADAS
POR ALENDRONATO EN CONJUNCIÓN CON SIMVASTATINA.**

T E S I S

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:

EDUARDO MARCO ANTONIO REYNOSO RIOS

TUTOR: Esp. CARLOS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

ASESOR: DR. en C. ALBERTO MANUEL ÁNGELESCASTELLANOS



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

Agradezco a la vida por esta gran experiencia.

En segundo lugar a mi familia por ser la base de mi vida.

También agradezco a mis amigos por ser la familia que me ha elegido.

Agradezco a mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México.

Agradezco a la Facultad de odontología y a la Clínica Periférica "Águilas".

Agradezco a la división de estudios de Posgrado e investigación de la Facultad de Odontología en especial al departamento de periodoncia e implantología.

Agradezco a la Facultad de Medicina en especial al Laboratorio de Cronobiología.

Agradezco a mi tutor el Esp. Carlos Hernández Hernández.

Agradezco a mi asesores:

el Dr. en C. Alberto Manuel Ángeles Castellanos

Dra. en C. Laura Matilde Ubaldo Reyes

Esp. Mónica Ivonne Barrera Zebadúa

Mtro. Oscar Rodolfo Díaz De Ita

Esp. Ivonne Vanessa Ruiz González

Agradezco a mis revisores:

Mtro. Juan Carlos Silva Bravo

Mtro. Walter González Plata Bravo

Esp. Rodrigo Neria Maguey

Agradezco a Alma Rosa Quintanar Alvarez laboratorista en investigación.

Dedico este trabajo a mi hermano menor Daniel Arturo Ruiz Rios, a mis primos hermanos Elena Rios Flores y Pablo Rios Flores.

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVO.....	7
3. DESARROLLO DEL TEMA.....	8
3.1. TEJIDO ÓSEO.....	8
3.1.1. GENERACIÓN Y OSIFICACIÓN.....	8
3.1.1.1. OSIFICACIÓN MEMBRANOSA, CONJUNTIVA Ó SINDESMÓSICA.....	8
3.1.1.2. OSIFICACIÓN CARTILAGINOSA O ENDOCONDAL.....	9
3.1.2. DESARROLLO DE LOS HUESOS MAXILARES.....	9
3.1.3. REGENERACIÓN.....	9
3.1.4. CÉLULAS ÓSEAS.....	10
3.1.4.1. CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS.....	10
3.1.4.2. OSTEOBLASTOS.....	10
3.1.4.3. OSTEOCITOS.....	11
3.1.4.4. OSTEOCLASTOS.....	11
3.1.4.5. CÉLULAS DE REVESTIMIENTO ÓSEO.....	13
3.1.5. MATRIZ ÓSEA.....	13
3.1.5.1. MATRIZ ORGÁNICA (OSTEOIDE).....	13
3.1.5.1.1. MATRIZ AMORFA.....	13
3.1.5.1.2. MATRIZ FIBRILAR.....	13
3.1.5.2. MATRIZ INORGÁNICA.....	14
3.1.6. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL TEJIDO ÓSEO.....	14
3.1.6.1. HUESO PRIMARIO O INMADURO.....	14
3.1.6.2. HUESO SECUNDARIO O MADURO.....	14
3.1.6.2.1. HUESO ESPONJOSO O TRABECULAR.....	14
3.1.6.2.2. HUESO COMPACTO.....	15
3.1.7. MODELADO Y REMODELACIÓN ÓSEA.....	16
3.1.7.1. FASE QUIESCENTE.....	16
3.1.7.2. FASE DE ACTIVACIÓN.....	16
3.1.7.3. FASE DE REABSORCIÓN.....	16
3.1.7.4. FASE DE FORMACIÓN.....	16
3.1.7.5. FASE DE MINERALIZACIÓN.....	16
3.1.7.6. UNIDADES DE REMODELACIÓN MULTICELULARES ÓSEAS (BMUs).....	17
3.1.8. CICATRIZACIÓN ÓSEA - ASPECTOS GENERALES.....	18
3.1.8.1. FORMACIÓN DE COÁGULO SANGUÍNEO.....	18
3.1.8.2. LIMPIEZA DE LA HERIDA.....	19
3.1.8.3. FORMACIÓN DE TEJIDO.....	19
3.1.8.4. MODELADO Y REMODELACIÓN DEL TEJIDO.....	20
3.1.9. MEDIADORES DEL METABOLISMO ÓSEO.....	21
3.1.9.1. MEDIADORES GENÉTICOS.....	21
3.1.9.2. MEDIADORES MECÁNICOS.....	21
3.1.9.3. MEDIADORES VASCULONERVIOSOS.....	21
3.1.9.4. MEDIADORES NUTRICIONALES.....	22
3.1.9.5. MEDIADORES HORMONALES.....	22
3.1.9.5.1. HORMONAS TIROIDEAS.....	22
3.1.9.5.2. PARATOHORMONA (PTH).....	22
3.1.9.5.3. CALCITONINA.....	23
3.1.9.5.4. VITMINA D 1,25(OH) ₂	23

3.1.9.5.5. ANDRÓGENOS.....	23
3.1.9.5.6. ESTRÓGENOS.....	23
3.1.9.5.7. PROGESTERONA.....	23
3.1.9.5.8. INSULINA.....	23
3.1.9.5.9. GLUCOCORTICOIDES.....	23
3.1.9.5.10. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).....	24
3.1.9.6. MEDIADORES LOCALES.....	24
3.1.9.6.1. FACTORES DE CRECIMIENTO.....	24
3.1.9.6.1.1. FACTOR DE CRECIMIENTO ANÁLOGO A LA INSULINA I Y II (IGF-I y II).....	24
3.1.9.6.1.2. FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTES β (TGF- β).....	24
3.1.9.6.1.3. PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMPs).....	25
3.1.9.6.1.4. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF).....	25
3.1.9.6.1.5. FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF).....	25
3.1.9.6.1.6. FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF).....	25
3.1.9.6.1.7. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF).....	25
3.1.9.6.1.8. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS (GM-CSF).....	25
3.1.9.6.1.9. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF).....	25
3.1.9.6.1.10. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF).....	25
3.1.9.6.2. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ.....	26
3.1.9.6.3. CITOQUINAS.....	26
3.1.9.6.3.1. INTERLEUCINA 1 (IL-1).....	26
3.1.9.6.3.2. INTERLEUCINA 6 (IL-6).....	26
3.1.9.6.3.3. INTERLEUCINA 11 (IL-11).....	26
3.1.9.6.3.3. PROSTAGLANDINAS (PG).....	26
3.1.9.7. MEDIADORES FARMACOLÓGICOS.....	27
3.1.9.7.1. BISFOSFONATOS.....	27
3.1.10.7.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN.....	27
3.1.10.7.1.2. FARMACOCINÉTICA.....	28
3.1.10.7.1.3. EFECTOS NO DESEADOS DE LOS BISFOSFONTOS A LARGO PLAZO.....	29
3.1.10.7.1.3.1. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES Y/O MANDÍBULA ASOCIADA A BISFOSFONA- TOS (BPr-ONJ).....	29
3.1.10.7.1.3.2. FRACTURAS DE FÉMUR.....	29
3.1.9.7.2. ESTATINAS.....	33
3.1.9.7.2.1. SIMVASTATINA.....	33
3.1.10. VÍA METABÓLICA DEL MEVALONATO.....	35
3.1.11. CONCEPTO DE REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA.....	36
3.1.12. CONDICIONES BÁSICAS COMO PRE-REQUISITOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA.....	37
3.1.13. INJERTO ÓSEO.....	37
3.1.13.1. OSTEOGÉNEIS.....	37
3.1.13.2. OSTEOCONDUCCIÓN.....	37
3.1.13.3. OSTEOINDUCCIÓN.....	37

3.1.14. OSEOINTEGRACIÓN.....	38
3.1.15. RESPUESTA TEMPRANA DE LOS TEJIDOS A LOS IMPLANTES.....	38
3.1.16. OSEOINTEGRACIÓN MECÁNICA Y BIOLÓGICA.....	42
3.2. ESTUDIO SUBCLÍNICO SOBRE REGENERACIÓN ÓSEA Y OSEOINTEGRACIÓN MODIFICADAS POR ALENDRONATO Y SIMVASTATINA.....	42
4. DISCUSIÓN.....	47
5. CONCLUSIONES.....	48
6. BIBLIOGRAFÍA.....	49

1. INTRODUCCIÓN.

En las últimas décadas la biotecnología ha permitido a cirujanos dentistas alrededor del mundo mejorar los resultados y acortar los tiempos de los procesos biológicos en diversas intervenciones quirúrgicas, esto ha beneficiado a millones de pacientes cuyas expectativas funcionales y/o estéticas son altas.

Los trasplantes y la modificación de poblaciones celulares, el desarrollo de biomoléculas, materiales biocompatibles, viales y fármacos se conjugan con nuevas técnicas quirúrgicas, resultando en la regeneración o sustitución de tejidos dañados o ausentes.

En años recientes se ha demostrado que la regeneración ósea y la oseointegración de implantes de titanio son mejorados al administrar alendronato o simvastatina.

2. OBJETIVO.

Evaluar los efectos del alendronato en conjunción con la simvastatina sobre la regeneración ósea y la oseointegración.

3.1. TEJIDO ÓSEO.

El hueso es un tejido conectivo especializado que se caracteriza por una matriz orgánica mineralizada compuesta por proteínas colágenas, proteínas no colágenas, proteoglicanos y células.

Dentro de la matriz ósea, calcio y fosfato se disponen en forma de hidroxiapatita, lo que confiere al hueso la capacidad de resistir cargas, proteger órganos altamente sensibles (SNC) de fuerzas externas y de participar como reservorio de minerales que contribuyen a la homeostasis del cuerpo.

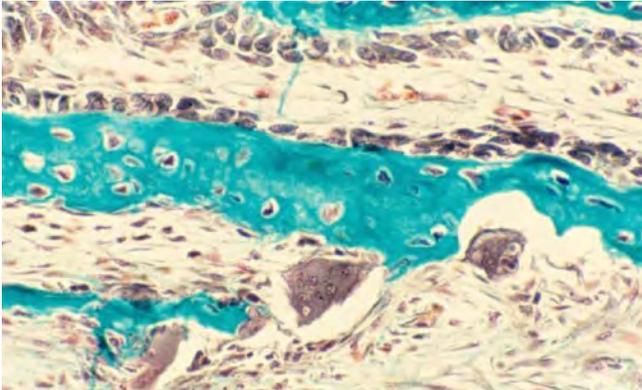


Figura 1. Fotomicrografía de un proceso de osificación de huesos del cráneo donde se observan los diferentes tipos de células del tejido óseo. Tinción de Shorr. 600x. Se distingue una laminilla ósea calcificada de color verde. En la superficie superior células osteógenas y osteoblastos. En el interior de la matriz ósea se visualizan osteocitos y en la superficie inferior varios osteoclastos ocupando concavidades (1).

El hueso es uno de los tejidos que dan soporte a los dientes, hoy en día una de las metas en la odontología es conservar y/o regenerar los procesos alveolares, los cuales también funcionan como soporte de implantes dentales.

Tanto la enfermedad periodontal como la enfermedad perimplantar son multifactoriales, ambas enfermedades coinciden en la destrucción de tejido óseo alrededor de dientes o implantes según el caso, dicha destrucción puede considerarse un desequilibrio del metabolismo óseo (40).

Existen diversos artículos que describen los beneficios en pro del metabolismo óseo al administrar de manera local o sistémica, alendronato o simvastatina, se ha comprobado una disminución en el proceso de reabsorción ósea y un aumento en el proceso de aposición (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Para comprender a fondo las ventajas que puede representar la administración de alendronato en conjunción con simvastatina antes, durante y/o después de la regeneración ósea en favor del tratamiento periodontal o perimplantar, describiremos los procesos celulares de formación, maduración y cicatrización del tejido óseo, así como la fisiología y bioquímica durante tales procesos.

3.1.1. GENERACIÓN Y OSIFICACIÓN.

El tejido óseo se origina embriológicamente a partir del mesodermo, siempre en lugares en los que el tejido mesenquimatoso ha originado previamente un tejido conjuntivo menos especializado: láminas conjuntivas densas o tejido cartilaginoso. Este reemplazo de tejido conjuntivo por uno de mayor especialización y diferenciación reafirma la plasticidad que poseen los tejidos conjuntivos o de sostén.

3.1.1.1. OSIFICACIÓN MEMBRANOSA, CONJUNTIVA Ó SINDESMÓSICA.

Formación de tejido óseo a partir de láminas o membranas conjuntivas, cuyas numerosas células osteoprogenitoras, vasos sanguíneos, fibras de colágena tipo I y proteínas interaccionan para dar lugar a tejido óseo primario.

3.1.1.2. OSIFICACIÓN CARTILAGINOSA O ENDOCONDRALE.

Moldes cartilagosos esbozan las formas que tendrán los futuros huesos, cada molde está rodeado de condroblastos y condrocitos, los cuales generan la matriz cartilaginosa de manera continua.

Al iniciar la osificación los vasos sanguíneos del pericondrio penetran en el cartilago desencadenando los procesos de osificación, depositando células osteógenas que posteriormente se diferenciarán en osteoblastos, los cuales inician la formación de tejido óseo primario.

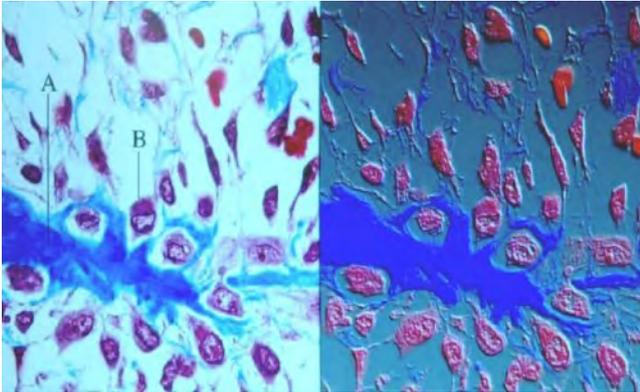


Figura 2. Génesis y formación de la espícula ósea primaria. El osteoide empieza a calcificarse, algunos osteoblastos se incorporan a la matriz ósea. Tinción tricrómico de Masson 400x. La imagen de la derecha fue fotografiada a través del microscopio Interferencial diferencial o de Nomarsky. Joaquín Carrillo Farga (1).

3.1.2. DESARROLLO HUESOS MAXILARES.

Durante la embriogénesis los huesos de la maxila y la mandíbula se forman dentro de tejido conectivo primario, mediante osificación intramembranosa, misma que da lugar a la bóveda craneal y a la porción media de los huesos largos.

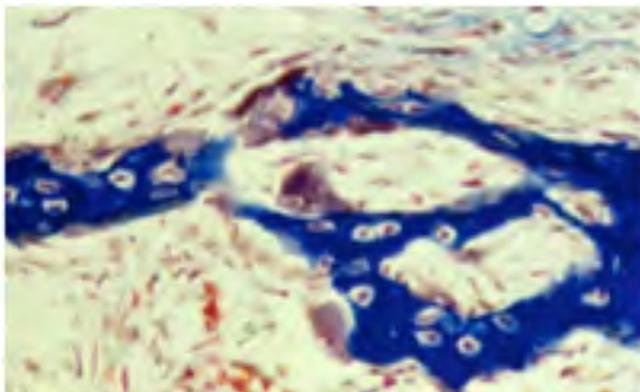


Figura. 3. Fotomicrografía de una zona de osificación membranosa o conjuntiva en la que observan laminillas óseas con osteoblastos en sus superficies; osteocitos en el interior de la matriz y algunos osteoclastos situados en las lagunas de Howship (1).

3.1.3. REGENERACIÓN.

Es la imitación del proceso biológico natural llamado "Desarrollo", basada en el remanente de células sanas y/o en la atracción de células a un sitio sano, la regeneración tiene diferencias sustanciales con el desarrollo ya que los eventos son temporal y espacialmente ajenos.

Al llevar a cabo procedimientos de regeneración ósea guiada se utilizan auto, alo, xenoinjertos y/o injertos sintéticos que simulan los andamios naturales (cartilago ó membrana) ahora inexistentes, al mismo tiempo se emplean barreras para contener los tejidos circundantes plenamente desarrollados capaces de invadir la zona a regenerar.

Aún no existe pleno control sobre los procesos de modelado y remodelado óseo posteriores a la regeneración, lo anterior tiene relevancia clínica, ya que tanto en el pronóstico periodontal como el periimplantar, cada milímetro de hueso ganado o perdido es determinante en el éxito o fracaso del tratamiento.

Al intentar comprender las similitudes y discrepancias entre el desarrollo y la regeneración, se han investigado las moléculas responsables de la actividad, proliferación, migración, unión, biosíntesis, diferenciación y apoptosis celular, así como a las células específicas que necesitan ser activadas para dichos procesos. (10).

El medio ambiente extracelular juega un rol importante en la regulación del comportamiento celular durante el desarrollo, el mantenimiento y la regeneración, incluyendo a los tejidos periodontales (11).

3.1.4. CÉLULAS ÓSEAS.

3.1.4.1. CÉLULAS OSEOPROGENITORAS.

En 1973, Friedenstein dividió a las células osteoprogenitoras en determinadas e inducibles.

Las células osteoprogenitoras determinadas se encuentran en la médula ósea, en el periostio y en el endostio, siendo capaces de proliferar y diferenciarse en osteoblastos.

En cambio las células osteoprogenitoras inducibles se encuentran en otros órganos y tejidos (ej. músculos) y pueden llegar a ser células formadoras de hueso bajo estímulos específicos.

Como la osteogénesis está siempre relacionada con la angiogénesis, los pericitos o células estrelladas perivasculares, son consideradas las principales células osteoprogenitoras inducibles.

Si bien es cierto que la reducción de la angiogénesis derivada de la administración de bisfosfonatos es uno de los factores que se contemplan como causales de osteonecrosis de maxilares asociada a Bisfosfonatos (BrONJ), las dosis, la estructura química y la vía de administración del fármaco, la enfermedad de base, las características propias del paciente en cuestión determinan la presencia o ausencia de osteonecrosis (12, 13).

Dentro de los objetivos de nuestro estudio subclínico incluimos el determinar una dosis mínima y una vía de administración que cumplan con los efectos deseados sobre la regeneración ósea sin generar efectos no deseados.

La diferenciación y el desarrollo de los osteoblastos a partir de las células osteoprogenitoras es dependiente de la presencia de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento como el factor de crecimiento de la insulina (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), así como de la presencia o ausencia de oxígeno.

3.1.4.2. OSTEOLASTOS.

Son las células responsables de la formación de hueso, sintetizan los componentes de la matriz orgánica denominada osteoide, constituida por glucosaminoglicanos (G.A.Gs), osteopontina, osteonectina, osteocalcina y fibras colágena tipo I.

También se encargan de depositar en el osteoide cristales de fosfato y carbonato de calcio, llamándose entonces matriz inorgánica.

Las fibras colágenas se unen entre sí, mediante la matriz amorfa (G.A.Gs y glucoproteínas) que actúan como sustancias cementantes, formando láminas concéntricas o trabeculares. En este conjunto de matriz orgánica u osteoide, se depositan sales de calcio, en forma de cristales de hidroxapatita $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.

Los osteoblastos se localizan en la superficie ósea, exhibiendo deposición de matriz activa y eventualmente se diferencian en dos tipos distintos de células: células de revestimiento óseo u osteocitos.

Son células completamente diferenciadas por lo que carecen de la capacidad de migración y proliferación.

Por lo tanto, para permitir la formación ósea en un sitio dado, células osteoprogenitoras deben migrar al sitio, proliferar y diferenciarse en osteoblastos.

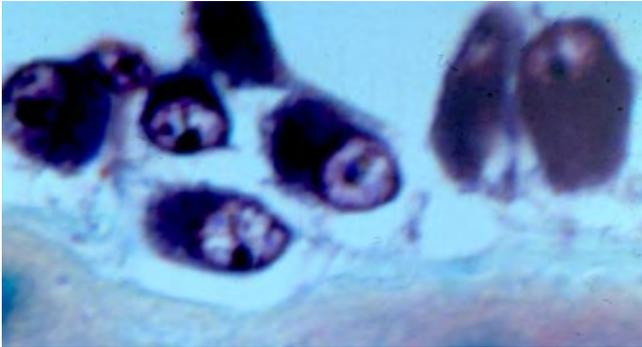


Figura 4. Fotomicrografía de osteoblastos situados en la superficie del osteoide. H-E. 1000x Dr. Joaquín Carrillo Farga (1).

3.1.4.3. OSTEOCITOS.

Son células de forma estrellada que se encuentran dentro de la matriz ósea mineralizada, pero mantienen contacto con otras células óseas mediante finos procesos celulares.

Se organizan en sincitios que proveen una amplia área de contacto entre las células (y sus procesos) y la parte acelular del tejido óseo, lo anterior permite a los osteocitos participar en la regulación de la homeostásis de calcio en sangre, sentir las cargas mecánicas y transmitir esta información a otras células dentro del hueso.

Su actividad esta coordinada por la acción hormonal de la calcitonina (hormona tiroidea) y de la paratohormona (hormona paratiroidea).

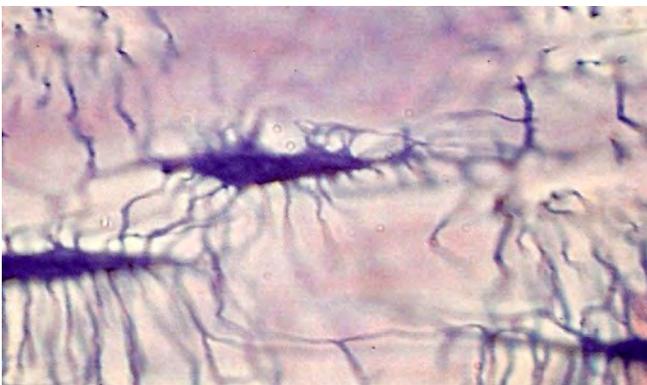


Figura 5.. Fotomicrografía de tejido óseo. Se observan osteocitos con sus prolongaciones las cuales se unen con las prolongaciones de osteocitos vecinos. Vista frontal. Tinción de Tionina.1400x Boya 1996 (1).

3.1.4.4. OSTEOCLASTOS.

Los osteoclastos llegan a tener hasta 50 núcleos ya que se originan de la fusión de células precursoras hematopoyéticas.

La función de estas células es desgastar o erosionar los huesos con el objetivo de remodelarlos u obtener de estos cuando el organismo así lo requiere, sales de calcio necesarias para la función contráctil de los músculos, ya sea para favorecer la coagulación o para efectuar la conducción de estímulos nerviosos.

Los osteoclastos ocupan excavaciones superficiales en los bordes internos del tejido óseo llamadas lagunas de howship, las cuales señalan las zonas de reabsorción del hueso.

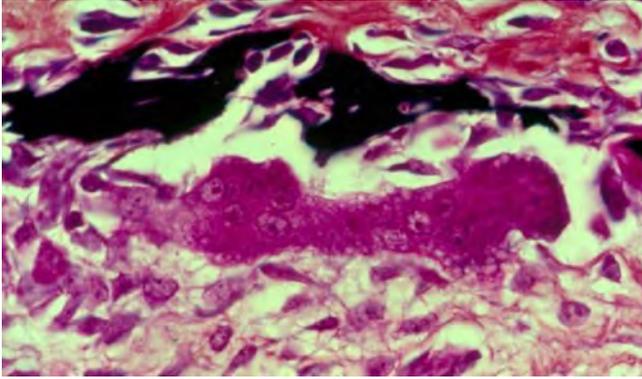


Figura 6. Fotomicrografía de un osteoclasto. Con numerosos núcleos. Tinción para demostrar sales de calcio (Von Kossa) y contrastado con Hematoxilina, floxina y safranina. 100x. Las laminillas óseas se tiñen de color negro. El citoplasma del osteoclasto de color rojo y algunas fibras colágenas de color anaranjado (1).

Durante la etapa activa de la reabsorción, el osteoclasto presenta cuatro zonas visibles mediante microscopio electrónico.

- 1) Zona Basal: localizada en la zona mas alejada de la laguna de Howship, contiene a la mayoría de los organelos, en esta zona se lleva a cabo la exostosis mediante vesículas que se unen al plasmalema, donde se liberan iones de calcio, fosfatos, carbonatos y aminoácidos dentro del torrente sanguíneo.
- 2) Borde rugoso o festoneado: en contacto directo con el lugar de reabsorción ósea, presenta micro digitaciones, las bombas de protones cercanas a la zona utilizan el ATP celular y liberan a estos últimos junto con enzimas hidrolíticas, en esta zona las sustancias resultantes de la degradación son incorporados al citoplasma mediante endocitosis.
- 3) Zona clara: delimita la zona que será reabsorbida, carece de organelos, está constituida por filamentos de actina dispuestos en forma anular y en contacto con proteínas de adhesión celular transmembranales.
- 4) Zona Vesicular: situada entre el borde rugoso, es un reservorio de vesículas que transportan material degradante hacia la zona de resorción y material degradado hacia el interior de la célula.

La actividad metabólica del osteoclasto durante la reabsorción se describe a continuación:

Se necesitan dos procedimientos bioquímicos para completar la reabsorción, el primero es la descalcificación de la matriz ósea y el segundo es la digestión de los componentes orgánicos.

Lo primero sucede al extraer los cristales de hidroxapatita generando un medio acidificado gracias al contenido citoplasmático de anhidrasa carbónica que genera ácido carbónico (H_2CO_3) a partir del dióxido de carbono y agua.

Posteriormente, este se disocia en bicarbonato (HCO_3^-), y un proton (+). Utilizando las bombas protónicas de ATP, los protones son transportados a través del borde rugoso al medio externo donde generan un pH de 4-5.

Es necesario que la bahía de resorción sea bien delimitada para evitar que el resto de la laminilla ósea sea afectada por la acidez.

El medio ácido degrada la hidroxapatita resultando iones de calcio y fosfato solubles en agua.

Las colagenasas y la captasina k contenidas en las vesículas citoplasmáticas, degradan los componentes de la matriz orgánica que posteriormente son endocitados junto con los iones calcio, y fosfato.

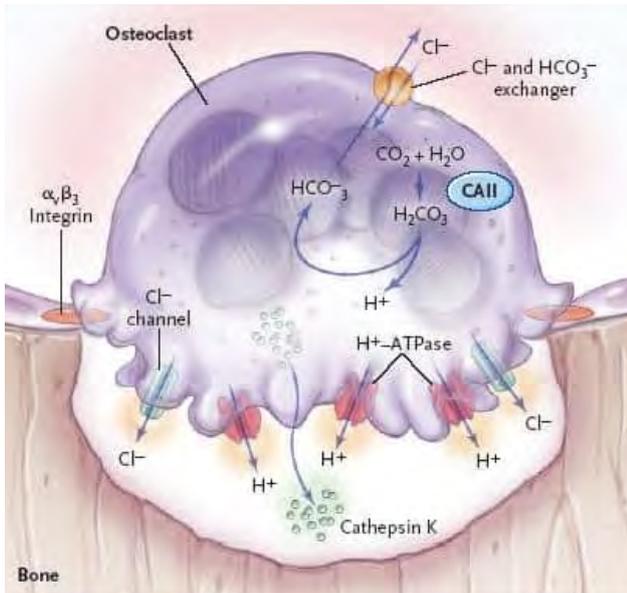


Figura 7. Representación esquemática de un osteoclasto y su laguna de Howship. Se esquematizan los diversos mecanismos de la actividad resortiva del tejido óseo (1).

Una de las vías metabólicas que comprende la bioquímica de los osteoclastos es la llamada vía del mevalonato, la cual es indispensable para la supervivencia de los mismos, tanto los bisfosfonatos como las estatinas bloquean esta vía generando así la apoptosis de los osteoclastos, lo cual genera un desequilibrio en la modelación y en la remodelación del tejido óseo, dando como resultado hueso con un trabeculado más compacto y por ende más resistente.

3.1.4.5. CÉLULAS DE REVESTIMIENTO ÓSEO.

Son células alargadas que recubren la superficie ósea y no exhiben actividad de síntesis.

3.1.5. MATRIZ ÓSEA.

Está integrada por una porción orgánica y otra inorgánica.

3.1.5.1. MATRIZ ORGÁNICA (OSTEOIDE).

3.1.5.1.1. MATRIZ AMORFA.

Conformada por colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglucanos, glucoproteínas y moléculas de adhesión.

Dentro de las moléculas de adhesión la osteonectina se encarga de unir las fibras colágenas con los cristales de hidroxapatita; la osteopontina por su parte, integra las células con la matriz ósea y finalmente la osteocalcina interviene en el depósito de sales en las estriaciones electrónicas de las fibras de colágeno.

La síntesis de estas proteínas es estimulada por la vitamina D.

3.1.5.1.2. MATRIZ FIBRILAR.

Constituida por fibras de colágeno tipo I, en las cuales se depositan los cristales de hidroxapatita dentro de las estriaciones electrónicas debido a la participación de la enzima fosfatasa alcalina, ya que previamente se encarga de extraer las sales de calcio de los capilares sanguíneos vecinos a los centros de osificación y calcificación.

Ambos componentes orgánicos constituyen una trama densa y estable denominada osteoide, en el cual se depositarán los cristales de calcio por actividad de los osteoblastos.

3.1.5.2. MATRIZ INORGÁNICA.

Es representada por el depósito sobre la matriz orgánica de cristales de hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

3.1.6. ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL TEJIDO ÓSEO.

El tejido óseo durante su proceso de formación y maduración se clasifica en dos tipos:

3.1.6.1. HUESO PRIMARIO O INMADURO.

Existe durante los procesos de osificación o reparación del tejido óseo.

3.1.6.2. HUESO SECUNDARIO O MADURO.

Constituido por una serie de láminas óseas paralelas o concéntricas entre las cuales se disponen los osteocitos dentro de lagunas óseas relacionados entre sí por sus prolongaciones que ocupan los canalículos óseos.

El tejido óseo secundario se organiza de la siguiente manera:

3.1.6.2.1 HUESO ESPONJOSO O TRABECULAR.

Constituido por trabéculas o laminillas óseas, las laminillas óseas forman estructuras laminares que se disponen de manera tridimensional constituyendo una especie de red de aspecto esponjoso.

Las trabéculas se orientan de forma paralela en relación a las fuerzas de presión como es el caso de los cuerpos vertebrales o a los esfuerzos que se realizan en las articulaciones que flexionan una estructura sobre otra, lo anterior asegura una gran resistencia.

En los espacios intertrabeculares se sitúa la médula ósea donde se encuentra una gran cantidad de células hematopoyéticas indiferenciadas y células almacenadoras de lípidos.

La disposición reticular o trabecular y la gran cantidad de vasos sanguíneos garantizan aporte de nutrimentos a las células de la médula ósea, así como el transporte de éstas a la circulación sanguínea.

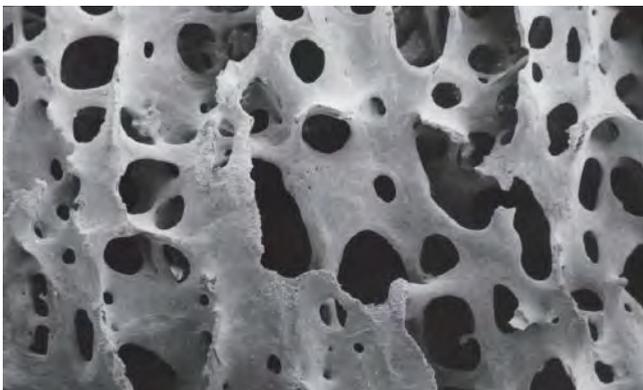


Figura 8. Fotomicrografía electrónica de barrido mostrando la arquitectura tridimensional del hueso esponjoso o trabecular. Esta disposición ofrece una gran resistencia a la presión y al peso que el hueso debe soportar(1).

3.1.6.2.2. HUESO COMPACTO.

En este tipo de hueso las laminillas óseas se disponen de manera circular y concéntrica alrededor del conducto de Havers, ocupado por escasa cantidad de tejido conjuntivo, células osteógenas y por donde discurren pequeños vasos sanguíneos.



Figura 9. Fotomicrografía de un sistema de Havers u osteona mostrando en el interior del conducto de Havers tres vasos sanguíneos, tejido conjuntivo laxo y células osteógenas. Tricrómico de Masson 450x. Sobotta y Welsch 2009 (1).

En conjunto integran un sistema de estructuras cilíndricas denominado sistema de Havers u osteonas, las cuales se comunican entre sí a través de los conductos de Volkman.

La unión de las laminillas óseas calcificadas genera la formación de espacios lenticulares dispersos, alrededor de los osteocitos dichos espacios se denominan lagunas óseas.

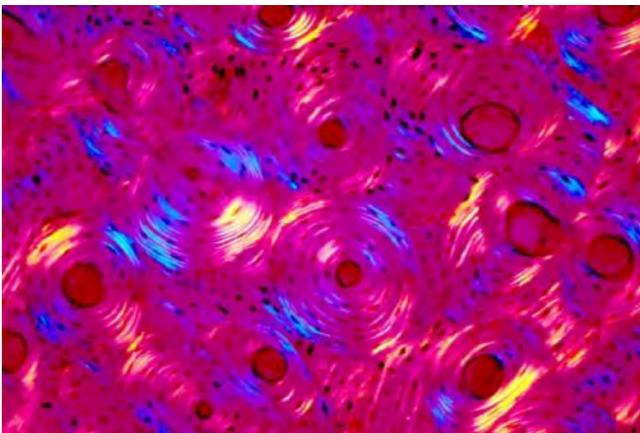


Figura 10. Fotomicrografía de hueso denso o compacto 200x. La fotografía se obtuvo a través de un microscopio de polarización empleando los filtros polarizadores de Yamin Lebedef. Al cruzarle los nicoles se forma la cruz de Malta signo de la distribución cristalina birrefringente de sus componentes. El tejido no está coloreado (1).

Las fibras colágenas tipo I se disponen paralelas entre sí pero de manera helicoidal en cada laminilla. En las laminillas vecinas la dirección de sus fibras colágenas en relación a las otras laminillas guarda una orientación perpendicular. Esta disposición aunada a la impregnación de las sales de calcio ofrece al tejido óseo una gran resistencia a la presión.

En el tejido óseo compacto existen además de las osteonas, una serie de laminillas óseas que no integran el sistema de Havers:

- a) Laminillas circunferenciales externas (en contacto con el periostio).
- b) Laminillas circunferenciales internas (relacionadas con el endostio).

c) Laminillas intersticiales, localizadas entre las osteonas, y separadas por una delgada capa denominada línea de cementación, esta línea forma una especie de barrera o límite entre las osteonas y las laminillas intersticiales (1).

3.1.7. MODELADO Y REMODELACIÓN ÓSEA.

El modelado es un proceso que permite un cambio en la arquitectura inicial del tejido mineralizado, se ha propuesto que las demandas externas (cargas) sobre el tejido óseo dan inicio al modelado óseo.

La remodelación representa un cambio dentro del hueso mineralizado sin afectar la arquitectura del tejido, este proceso es importante durante la formación ósea, y cuando el hueso viejo es reemplazado por hueso nuevo.

Durante la formación ósea la remodelación permite la sustitución del hueso primario que tiene una capacidad de carga relativamente baja, con hueso laminar que es mas resistente a las cargas.

Lo anterior se lleva a cabo mediante dos procesos resorción y aposición, los cuales se caracterizan por la presencia de unidades multicelulares óseas (BMUs).

Existen 5 fases de remodelado óseo.

3.1.7.1. FASE QUIESCENTE.

Se dice del hueso en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de remodelado aún no son conocidos.

3.1.7.2. FASE DE ACTIVACIÓN.

El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos sanguíneos.

3.1.7.3. FASE DE REABSORCIÓN.

Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- β (factor transformante del crecimiento β), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).

3.1.7.4. FASE DE FORMACIÓN.

Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas (14).

3.1.7.5. FASE DE MINERALIZACIÓN.

A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular.

Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso.

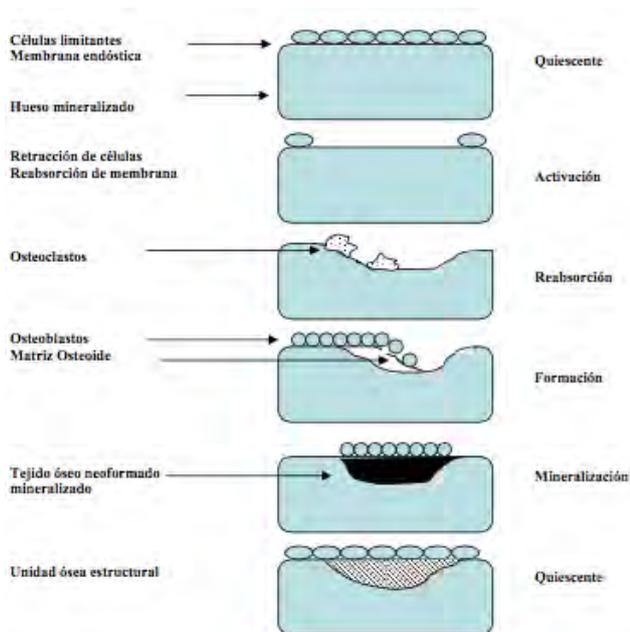


Figura. 11. Esquema representativo de las fases de remodelado óseo (14).

3.1.7.6. UNIDADES MULTICELULARES ÓSEAS DE REMODELACIÓN (BMUs).

Una BMU (fig.12) está compuesta por un osteoclasto al frente de una superficie de hueso reabsorbido recientemente- frente de reabsorción, un compartimiento que contiene vasos y pericitos y una capa de osteoblastos presentes en una matriz orgánica neo formada- el frente de deposición.

Los estímulos locales y la liberación de hormonas como la hormona paratiroidea, la hormona de crecimiento, proteínas como la leptina y la calcitonina, controlan la remodelación.

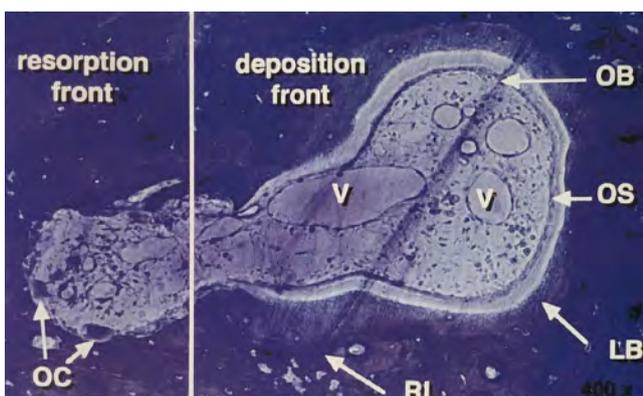


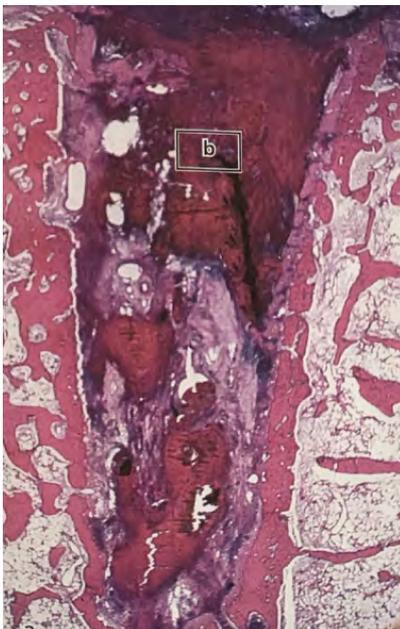
Figura. 12. Unidad Multicelular Ósea de remodelación (1).

3.1.8. CICATRIZACIÓN ÓSEA - ASPECTOS GENERALES.

La cicatrización ósea envuelve al proceso de regeneración y al de reparación, el primer proceso no presenta diferencias con el tejido original, en cuanto a la reparación, el tejido resultante tendrá variantes respecto al tejido original, en el tejido óseo esto dependerá de:

1. Ausencia de angiogénesis en la herida.
2. Falta de estabilización del coágulo y del tejido de granulación.
3. Invaginación de tejido no óseo con un alto grado de proliferación.
4. Contaminación bacteriana.
5. Inmovilización del tejido en cuestión.

La cicatrización de la herida incluye 4 fases

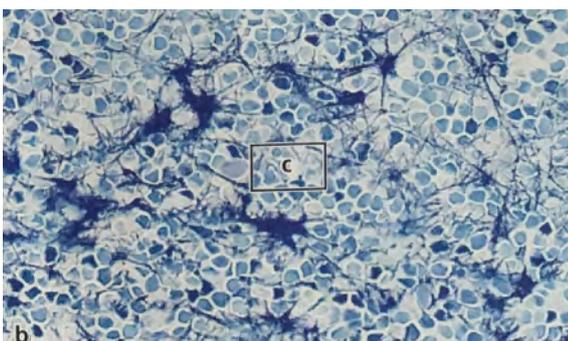


3.1.8.1. FORMACIÓN DE COÁGULO SANGUÍNEO.

Inmediatamente después de la extracción la sangre proveniente de los vasos sanguíneos llenará la cavidad. Las proteínas provenientes de los vasos sanguíneos y de las células dañadas inician una serie de eventos que dan lugar a la red de fibrina.

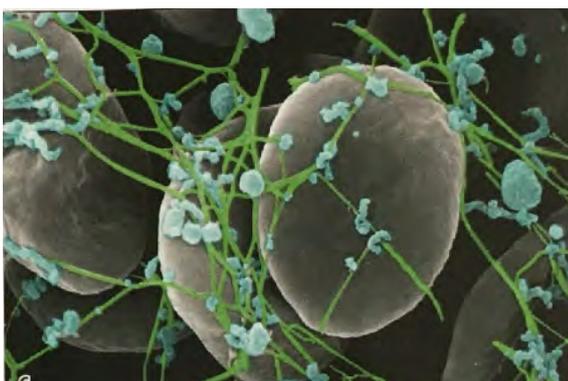
Los agregados de plaquetas dentro del trombo en conjunto con la red de fibrina producen un coágulo de sangre que oblitera los vasos sanguíneos y detiene el sangrado. El coágulo sanguíneo actúa dirigiendo los movimientos celulares, contiene sustancias importantes para continuar con el proceso de cicatrización.

Figura. 14 (15).



Así el coágulo contiene sustancias que inducen a las células mesenquimales (ej. factores de crecimiento), y afectan a las células inflamatorias. Estas sustancias inducen y amplifican la migración de diversos tipos celulares, así como su diferenciación y actividad de síntesis dentro del coágulo.

Figura. 15 (15).



A pesar de que el coágulo es crucial en la fase inicial de la cicatrización de la herida, para permitir la formación de nuevo tejido, pocos días después de la extracción el coágulo se descompondrá mediante un proceso llamado fibrinólisis.

3.1.8.2. LIMPIEZA DE LA HERIDA.

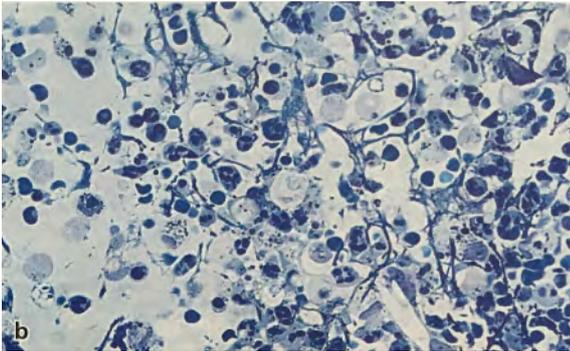


Figura. 17 (15).

Figura 16 (15)
Neutrófilos y macrófagos migran a la herida en ese orden, fagocitan bacterias y tejido dañado limpiando el sitio antes de la formación de tejido. Los macrófagos además de limpiar la herida segregan factores de crecimiento y citocinas que promueven la migración, proliferación y diferenciación de células mesenquimales.

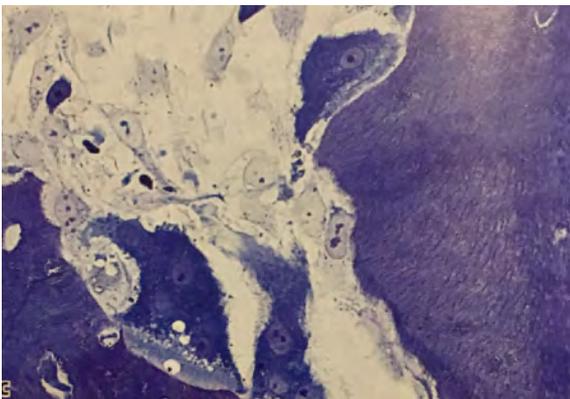


Figura. 18 (15).

Una vez que los desechos son eliminados y la herida se ha “esterilizado”, los neutrófilos experimentan una muerte programada (apoptosis), posteriormente son removidos del sitio por los macrófagos que posteriormente se retirarán de la herida.

Una porción del hueso traumatizado sufrirá necrosis y será removida por actividad osteoclástica.

3.1.8.3. FORMACIÓN DE TEJIDO.

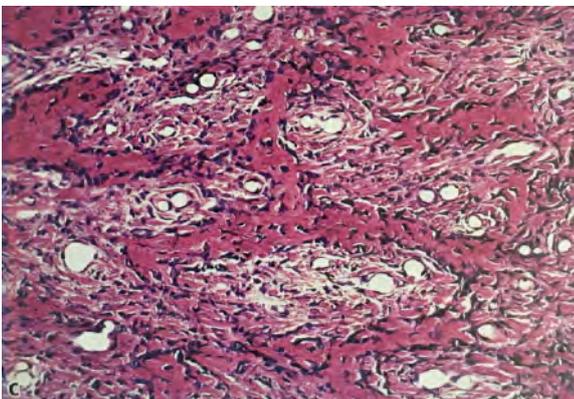


Figura. 19 (15).

Células mesenquimales migran a la herida provenientes por ejemplo de la médula ósea, comienzan a proliferar y depositan componentes de la matriz extracelular. De esta forma, el nuevo tejido (ej: tejido de granulación) sustituye gradualmente al coágulo sanguíneo.

El tejido de granulación primario o temprano es compuesto por un gran número de macrófagos, pocas células mesenquimales, pequeñas cantidades de fibras de colágeno y brotes de vasos sanguíneos.

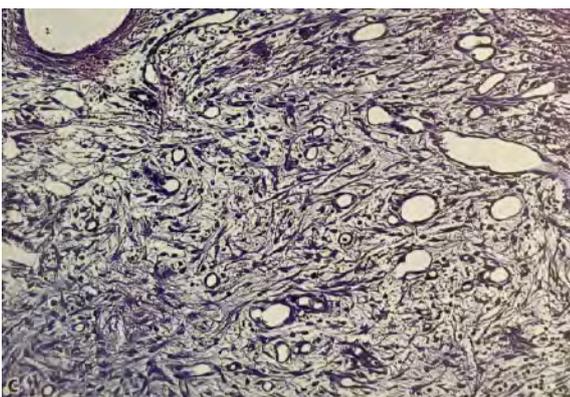


Figura. 20 (15).

Un gran número de fibroblastos, nuevos vasos sanguíneos y unos cuantos macrófagos dentro de una matriz de tejido conectivo conforman el tejido de granulación tardío.

Los fibroblastos proliferan, generando factores de crecimiento y una matriz extracelular que guía el crecimiento de poblaciones celulares promoviendo así la diferenciación del tejido.

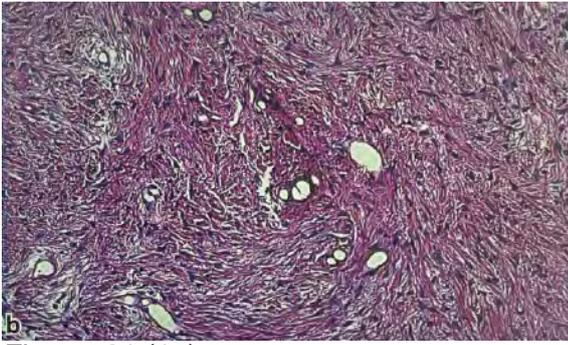


Figura. 21 (15).

El oxígeno y los nutrientes necesarios para incrementar el número de células es aportado por los nuevos vasos sanguíneos. La intensa síntesis de componentes de la matriz de colágeno por parte de las células mesenquimales es denominada fibroplasia, mientras que la formación de vasos sanguíneos es llamada angiogénesis.

La combinación de fibroplasia y angiogénesis tiene como resultado un tejido conectivo provisional.

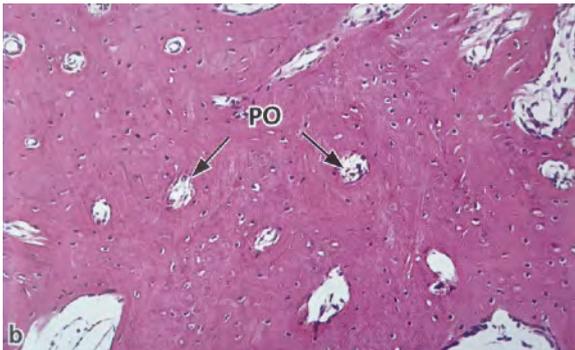


Figura. 22 (15).

La transición del tejido conectivo provisional en tejido óseo primario ocurre alrededor de los vasos sanguíneos, donde las células osteoprogenitoras (ej. pericitos) migran y se agrupan para diferenciarse en osteoblastos que producen una matriz de fibras de colágeno las cuales crean un patrón de tejido.

El osteoide es formado por este medio y el proceso de mineralización es iniciado en las porciones centrales. Los osteoblastos continúan formando el osteoide y en el proceso algunas células quedan incluidas en la matriz y se convierten en osteocitos.

El tejido óseo primario se caracteriza por una rápida aposición de tejido a lo largo de los vasos sanguíneos, una matriz de colágeno desorganizada, un gran número de osteoblastos incluidos en la matriz de colágeno, baja capacidad para soportar cargas y por proyectar interdigitaciones a lo largo de los nuevos vasos sanguíneos.

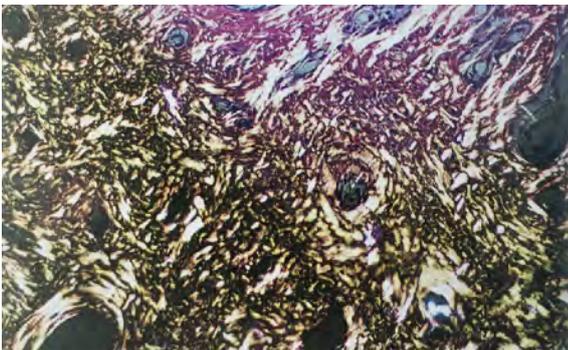


Figura. 23 (15).

El nuevo tejido óseo conforma un trabeculado rodeando los vasos sanguíneos, cuando el trabeculado se hace mas denso los osteocitos quedan atrapados en el primer grupo de osteonas, las osteonas primarias son organizadas.

Ocasionalmente el hueso primario es reforzado por la aposición de algo llamado *hueso paralelo fibroso*, el cual tienen las fibras de colágeno organizadas de manera conténtrica.

3.1.8.4. MODELADO Y REMODELACIÓN DEL TEJIDO.

La formación inicial de hueso es un proceso rápido.

Dentro de unas pocas semanas el alvéolo completo está ocupado por tejido óseo primario o hueso primario esponjoso.

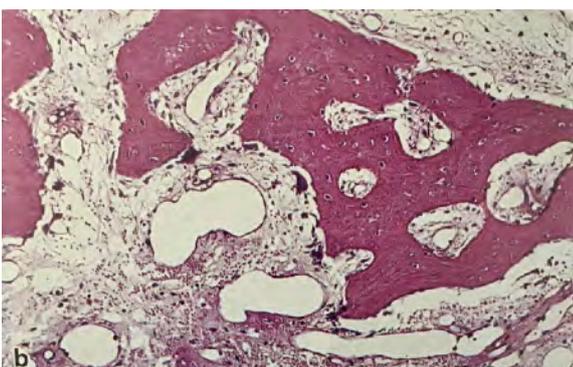


Figura. 24 (15).

El tejido óseo primario ofrece una plataforma estable, una superficie sólida, una fuente de células osteoprogenitoras y un amplio aporte sanguíneo para la función celular y mineralización de la matriz de colágeno.



Figura. 25 (15).

Las osteonas primarias serán gradualmente sustituidas por hueso laminar y médula ósea, mediante un proceso de modelado y remodelado, como se describió antes.

Durante el proceso de remodelación las osteonas primarias son reemplazadas por osteonas secundarias.



Figura. 26 (15).

El tejido óseo primario es primero sometido a un nivel de resorción por actividad osteoclástica, este nivel de resorción es limitado por la línea de inversión, que es a la vez el punto de partida para la construcción de hueso laminar, dando como resultado osteonas secundarias.

3.1.9. MEDIADORES DEL METABOLISMO ÓSEO.

3.1.9.1. MEDIADORES GENÉTICOS.

Son determinantes muy importantes en el pico de masa ósea, ya que entre el 60 y el 80% de ésta se encuentra determinada genéticamente. Así los sujetos de raza negra poseen una masa ósea mayor que los de raza blanca y éstos mayor que la amarilla. La masa ósea se transmite de padres a hijos, por ello la predisposición a padecer osteoporosis es mayor en hijas de madres que la padecen.

3.1.9.2. MEDIADORES MECÁNICOS.

La actividad física es imprescindible para el correcto desarrollo del hueso. Se cree que la acción muscular transmite al hueso una tensión que es detectada por la red de osteocitos incluida en el interior del fluido óseo. Estos osteocitos producen mediadores como prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y originan una mayor formación ósea. Y por el contrario, la falta de actividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un efecto deletéreo sobre el hueso, acelerando la reabsorción.

3.1.9.3. MEDIADORES VASCULONERVIOSOS.

La vascularización es fundamental para el normal desarrollo óseo, permitiendo el aporte de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. La vascularización constituye el primer paso para la osificación, los vasos sanguíneos invaden el tejido y posteriormente se produce la reabsorción ósea por los osteoclastos, procedentes de los vasos próximos. Igualmente, la neoformación vascular es el primer hecho en el fenómeno de la

reparación de fracturas o de la regeneración ósea, ya que la existencia de oxígeno es fundamental para que se produzca la restitución íntegra y no tejido fibroso. Ham en 1952 constató este fenómeno, al observar que los osteocitos se mueren cuando están lejos de un capilar (la distancia máxima es de 0.1 mm).

La inervación es necesaria para regular la fisiología ósea. El hueso es inervado por el sistema nervioso autónomo y por fibras nerviosas sensoriales. Se han encontrado fibras autónomas en periostio, endostio, hueso cortical y asociadas a los vasos sanguíneos de los conductos de Volkmann, así como neuropéptidos y sus receptores en el hueso. Ejemplos de la importancia de la inervación en la fisiología ósea son la osteopenia y la fragilidad ósea presentes en pacientes con desórdenes neurológicos, así como la menor densidad mineral ósea existente en mandíbulas denervadas.

3.1.9.4. MEDIADORES NUTRICIONALES.

Es interesante este factor porque puede ser modificado. Se necesita un mínimo de calcio para permitir la mineralización que la mayoría de los autores cifran en unos 1.200 mg diarios hasta los 25 años; después y hasta los 45 no debe ser inferior a 1 gramo y tras la menopausia debe ser por lo menos 1.500 mg al día. Se sabe que hábitos tóxicos como tabaco, cafeína, alcohol y exceso de sal, constituyen factores de riesgo para la aparición de osteopenia.

3.1.9.5. MEDIADORES HORMONALES.

El desarrollo normal del esqueleto está condicionado por el correcto funcionamiento del sistema endocrino, fundamentalmente de la hormona somatotropa (GH) y las hormonas calcitrópicas (paratohormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D). Las hormonas son mensajeros sistémicos que actúan a distancia de su lugar de producción (efecto endocrino), pero también regulan la síntesis y acción de los factores locales, que intervienen directamente en el metabolismo celular (efectos autocrino y paracrino).

Las hormonas más importantes que intervienen en la fisiología ósea son:

3.1.9.5.1. HORMONAS TIROIDEAS.

Poseen dos acciones contrapuestas sobre el hueso. En primer lugar, estimulan la síntesis de la matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, favoreciendo la síntesis de IGF-I. Por esto en el hipotiroidismo congénito (cretinismo) se refleja una talla baja resultado de la alteración en la formación ósea. En segundo lugar, se produce un efecto contrario, estimulando la reabsorción al aumentar el número y función de los osteoclastos. La manifestación clínica de este efecto es la aparición de pérdida de masa ósea en el hipertiroidismo.

3.1.9.5.2. PARATOHORMONA (PTH).

Es la hormona que controla la homeostasis del calcio a través de la acción directa sobre el hueso y el riñón e indirecta en el intestino. Producida en las glándulas paratiroideas que responden al descenso de la calcemia, es la hormona hipercalcemiante por excelencia, al favorecer la reabsorción.

No obstante, en los últimos años se ha descubierto un papel estimulador en la formación ósea, a través de la síntesis de IGF-I y TGF- β (10). Este doble efecto de reabsorción y formación se explicaría porque la PTH en administración continua estimularía la reabsorción ósea a través de la síntesis de un factor favorecedor de la osteoclastogénesis (RANKL) por parte de las células osteoblásticas, mientras que a dosis intermitentes estimularía la formación de hueso, asociado a un incremento de los factores de crecimiento mencionados anteriormente y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos.

3.1.9.5.3. CALCITONINA.

Producida en las células C o parafoliculares de la glándula tiroides, es inhibidora de la reabsorción ósea, al reducir el número y la actividad de los osteoclastos. Sin embargo, esta acción es transitoria, ya que los osteoclastos parecen volverse “impermeables” a la calcitonina en pocos días.

3.1.9.5.4. VITMINA D 1,25 (OH)₂.

Hormona esteroidea que favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea. Es necesaria para el crecimiento normal del esqueleto. Algunos autores piensan que puede ser producida por células linfocíticas o monocíticas del hueso, ejerciendo un papel importante como regulador local de la diferenciación de los osteoclastos.

3.1.9.5.5. ANDRÓGENOS.

Tienen un efecto anabolizante sobre el hueso, a través del estímulo de los receptores de los osteoblastos. Además, actúan de mediadores en el pico de la hormona de crecimiento existente en la pubertad. Mientras que la deficiencia androgénica se asocia a una menor densidad ósea, la administración de testosterona en jóvenes antes del cierre epifisario incrementa la masa ósea.

3.1.9.5.6. ESTRÓGENOS.

Son esenciales para el cierre de los cartílagos de conjunción y se ha descubierto que juegan un papel importante en el desarrollo esquelético tanto femenino como masculino durante la adolescencia.

Los estrógenos tienen un doble efecto sobre el metabolismo óseo: favorecen la formación ósea al aumentar el número y función de los osteoblastos, también disminuyen la reabsorción. Se han descrito receptores de estrógenos en osteoblastos, osteocitos y osteoclastos humanos.

Investigaciones recientes han comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína producida por los osteoblastos que inhibe la reabsorción, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Es por esto que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia constituye el factor patogénico más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis.

3.1.9.5.7. PROGESTERONA.

Es igualmente anabolizante sobre el hueso, bien directamente, a través de los osteoblastos que poseen receptores para la hormona o bien de forma indirecta, mediante la competición por los receptores osteoblásticos de los glucocorticoides.

3.1.9.5.8. INSULINA.

Estimula la síntesis de la matriz ósea directa e indirectamente, a través del aumento de la síntesis hepática del IGF-I (factor de crecimiento análogo a la insulina-I).

3.1.9.5.9. GLUCOCORTICOIDES.

A dosis altas tienen efectos catabólicos sobre el hueso, inhiben la síntesis de IGF-I por parte de los osteoblastos y suprimen directamente la BMP-2 y el Cbfa1, factores críticos para la osteoblastogénesis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a dosis fisiológicas favorecen la diferenciación osteoblástica.

3.1.9.5.10. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).

La GH actúa directamente sobre los osteoblastos, con receptores para la hormona, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. Indirectamente se produce la síntesis de IGF-I y II por los osteoblastos. Estos factores favorecen la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentando su número y función.

Desde hace unos años se viene considerando a la GH como un factor de crecimiento local, ya que no sólo se sintetiza en la adenohipófisis, sino en casi todas las células del organismo, incluidos los osteoblastos, teniendo un efecto autocrino y paracrino, además de endocrino.

3.1.9.6. MEDIADORES LOCALES.

El remodelado óseo también está regulado por factores locales, entre los que destacan los factores de crecimiento, las citoquinas y recientemente se han implicado las proteínas de la matriz ósea, como moduladoras de la acción de otros factores locales. Las células del hueso también juegan un papel importante por la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como de citocinas y factores de crecimiento.

3.1.9.6.1. FACTORES DE CRECIMIENTO.

Son polipéptidos producidos por las propias células óseas o en tejidos extraóseos, que actúan como moduladores de las funciones celulares, fundamentalmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

3.1.9.6.1.1. FACTOR DE CRECIMIENTO ANÁLOGO A LA INSULINA I Y II (IGF-I y II).

Los factores de crecimiento análogos a la insulina son polipéptidos similares a esta hormona sintetizados por el hígado y los osteoblastos. Se hallan en gran concentración en la matriz osteoide. Incrementan el número y función de los osteoblastos, favoreciendo la síntesis de colágeno.

Circulan unidos a proteínas de unión que a su vez pueden ejercer efectos estimulantes o inhibitorios sobre el hueso. Los IGFs están regulados por hormonas y factores de crecimiento locales; así la GH, los estrógenos y la progesterona aumentan su producción, mientras que los glucocorticoides la inhiben.

Tienen un rol en la interacción osteoblasto-osteoclasto e intervienen de forma activa en el remodelado óseo. El IGF-II es el factor de crecimiento más abundante de la matriz ósea, es importante durante la embriogénesis, pero sus efectos sobre el esqueleto ya desarrollado actualmente se desconocen.

3.1.9.6.1.2. FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTES β (TGF- β).

Los factores de crecimiento transformantes β son una superfamilia de proteínas muy abundantes en el tejido óseo (los segundos, tras los IGF). Están presentes en la matriz en forma latente y se activan durante la reabsorción osteoclástica.

TGF- β es un potente estimulador de la formación ósea, potenciando la diferenciación osteoblástica y la síntesis de la matriz osteoide e inhibiendo la síntesis de proteasas (entre las que destacan la metaloproteasa de la matriz (MMP), enzima que degrada la misma). Inhibe la reabsorción al reducir la formación, actividad y diferenciación de los osteoclastos, además de estimular su apoptosis.

Se ha demostrado que inhibe la proliferación epitelial y regula el efecto anabolizante de los andrógenos.

3.1.9.6.1.3. PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSEAS (BMPs).

Las proteínas morfogenéticas óseas están incluidas dentro de la familia de los TGF- β . Constituyen un grupo de 15 proteínas capaces de conseguir la transformación de tejido conjuntivo en tejido óseo, por lo que se consideran osteoinductivas. Estimulan la diferenciación de células pluripotenciales hacia diferentes líneas celulares (tejido adiposo, cartílago y hueso).

Son muy abundantes en el tejido óseo y durante la embriogénesis participan en la formación de hueso y cartílago. Actualmente se las considera como los factores más potentes de la diferenciación osteoblástica.

3.1.9.6.1.4. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF).

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas estimula la síntesis proteica llevada a cabo por los osteoblastos y favorece la reabsorción ósea. Estimula la proliferación de fibroblastos, así como de células musculares lisas, la neovascularización y la síntesis de colágeno, por lo que favorece la cicatrización.

3.1.9.6.1.5. FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF).

El factor de crecimiento fibroblástico es un anabolizante óseo, ya que es mitógeno de los osteoblastos y de las células endoteliales vasculares, así como de los fibroblastos. Como ejemplo práctico del efecto del FGF se sabe que las mutaciones en sus receptores producen alteraciones del esqueleto craneofacial, como la acondroplasia, el síndrome de Apert y el síndrome de Crouzon, entre otras.

3.1.9.6.1.6. FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF).

El factor de crecimiento epidérmico es un potente mitógeno de las células de origen mesodérmico y ectodérmico. Se sintetiza en múltiples tejidos del organismo, por lo que podría estar involucrado en diversas funciones biológicas, aún no bien esclarecidas.

3.1.9.6.1.7. FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF).

El factor de crecimiento vascular endotelial induce la angiogénesis y la proliferación endotelial vascular. Produce vasodilatación y un incremento de la permeabilidad vascular. Se produce en situaciones de hipoxia y actualmente se está considerando como uno de los factores claves en el desarrollo de las primeras fases del proceso de reparación de fracturas, regeneración ósea, así como en el desarrollo tumoral.

3.1.9.6.1.8. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS (GM-CSF).

El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es importante para la osteoclastogénesis y puede intervenir en la patogenia de la osteopetrosis.

3.1.9.6.1.9. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF).

El factor estimulador de colonias de macrófagos es producido por los osteoblastos y células del estroma medular y es requerido como factor esencial en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas, pero no tiene efecto sobre la actividad osteoclástica.

3.1.9.6.1.10. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF).

El factor de necrosis tumoral in vitro estimula la reabsorción y se le ha relacionado con la pérdida ósea de la artritis y de la enfermedad periodontal.

3.1.9.6.2. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ.

Recientemente se ha descubierto que las proteínas de la matriz actúan como moduladores de los factores de crecimiento. Hay que tener en cuenta que las proteínas de la matriz se hallan a una concentración mil veces mayor que los factores de crecimiento, por lo que podrían jugar un papel más importante en la regulación de las diferentes funciones celulares.

Estas proteínas de la matriz también participan en la regulación de la diferenciación de las células contenidas en la matriz. Por ejemplo, el colágeno tipo I es uno de los marcadores que regulan a las células osteoprogenitoras y la fosfatasa alcalina, es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas.

3.1.9.6.3. CITOCINAS.

Son polipéptidos sintetizados en la células linfocíticas y monocíticas que juegan un papel importante en diversas funciones celulares inmunes, inflamatorias y hematopoyéticas, con un efecto autocrino y paracrino, dentro del tejido óseo las citocinas reguladoras son:

3.1.9.6.3.1. INTERLEUCINA 1 (IL-1).

Estimula directamente la reabsorción osteoclástica, incrementando la producción y diferenciación de los preosteoclastos, e inhibiendo la apoptosis de los mismos.

En realidad son 3 moléculas diferentes relacionadas, IL-1 α , IL-1 β , y el antagonista de las moléculas IL-1 la cual regula la actividad de las dos primeras.

Su acción sobre la reabsorción es indirecta o indirecta todo esto en relación a la actividad de las prostaglandinas.

3.1.9.6.3.2. INTERLEUCINA 6 (IL-6).

Estimula la reabsorción ósea y parece estar implicada en la patogenia de la enfermedad de Paget, juega un papel importante en las etapas iniciales de la osteoclastogénesis, se produce en respuesta a la PTH, IL-1 y 1,25(OH)₂.

3.1.9.6.3.3. INTERLEUCINA 11 (IL-11).

De reciente descubrimiento se produce en la médula ósea y promueve la osteoclastogénesis.

3.1.9.6.3.4. PROSTAGLANDINAS (PG).

In vitro favorecen la reabsorción ósea, fundamentalmente la PGE₂, seguida de PGE₁, PGG₂, PGI₂, PGH₂.

Estudios in vivo, midiendo los niveles de prostaglandinas en el fluido gingival crevicular han demostrado su participación en la destrucción ósea durante la enfermedad periodontal.(14).

3.1.9.7. FÁRMACOS.

Existe una gran cantidad de medicamentos capaces de alterar la homeostásis del tejido óseo, en su mayoría indicados para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de paget, mieloma múltiple entre otras.

Los mecanismos de acción de los fármacos que alteran el metabolismo óseo son diversos, sin embargo los efectos no deseados en ocasiones son similares, uno de los más comunes es la osteonecrosis maxilofacial relacionada a fármacos, cuya fisiopatología aún requiere entendimiento para poder ofrecer un tratamiento efectivo.

Por cuestiones prácticas nos enfocaremos en el par de fármacos que nuestro título refiere.

3.1.9.7.1. BISFOSFONATOS.

Son análogos estables de los pirofosfatos naturales (16). La estructura química de los bisfosfonatos sustituye el oxígeno central de un pirofosfato por un carbono, lo cual da lugar a dos cadenas extras, una hidróxilo la cual se une al calcio y en el caso del alendronato, risendronato, ibandronato y pamidronato a una cadena nitrogenada que se une a la hidroxiapatita (Pazianas M. 2010).

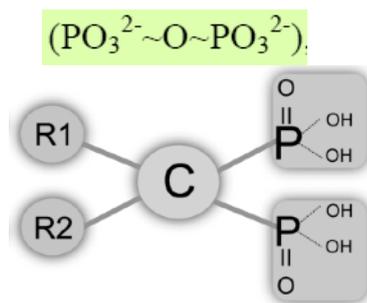


Figura. 27 (16).

Figura. 28 (13).

Por lo anterior son fármacos administrados a pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo donde la densidad y calidad se encuentran por debajo de los parámetros aceptables debido a un desequilibrio entre el proceso de aposición y resorción ocasionado por enfermedades como osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, etc (17).

3.1.9.7.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea al provocar apoptosis de los osteoclastos alterando el metabolismo celular, al inhibir la enzima farnesil pirofosfatasa dentro del la vía del mevalonato responsable de la síntesis de lípidos (17).

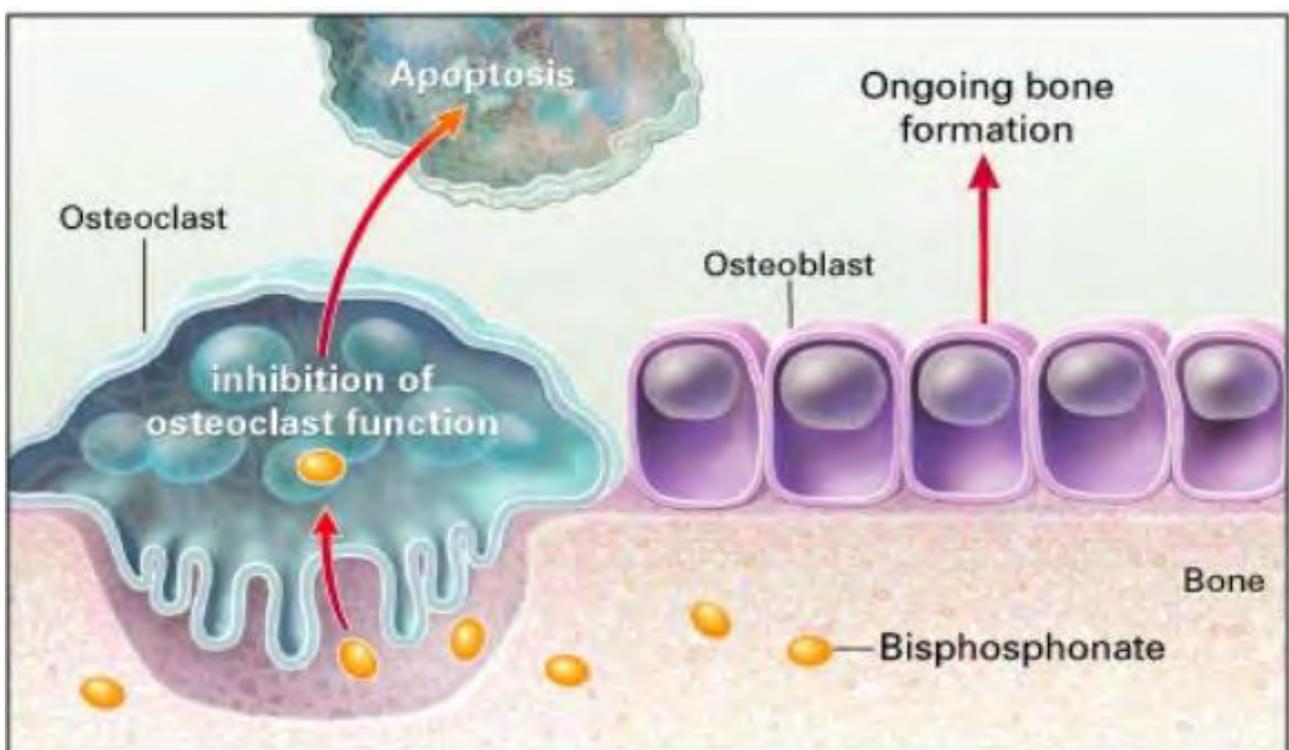
3.1.9.7.1.2. FARMACOCINÉTICA.

Los bisfosfonatos se adhieren a la hidroxiapatita y permanecen inactivos hasta que el hueso que los contiene es reabsorbido.

Posteriormente el bisfosfonato en cuestión vuelve a la circulación local y sistémica y se adhiere nuevamente a la hidroxiapatita, por lo cual su vida media una vez adherido a la hidroxiapatita es de 10 años.

La capacidad de adhesión a la hidroxiapatita es mayor para el zoledronato, seguido del alendronato, ibandronato y residronato en ese orden.

A mayor afinidad la distribución es mas lenta y la residencia dentro del hueso se prolonga una vez suspendido el tratamiento, al contrario si la afinidad disminuye la distribución se acelera y la residencia del fármaco en el hueso es menor cuando se suspende el tratamiento (17).



3.1.9.7.1.3. EFECTOS NO DESEADOS DE LOS BISFOSFONATOS A LARGO PLAZO.

La incidencia de efectos no deseados es del orden de 0.1%, los efectos adversos son desconocidos en un lapso mayor a 10 años (12, 13).

3.1.9.7.1.3.1. OSTEONECROSIS DE MAXILARES Y/O MANDÍBULA ASOCIADA A BISFOSFONATOS (BPr-ONJ).

Usualmente visto en pacientes con cáncer que reciben altas dosis de bisfosfonatos vía intravenosa.

La dosis intravenosa u oral utilizada como tratamiento para osteoporosis tienen una incidencia de 0.1%.

La mayor parte de los casos se asocia a procedimientos dentales invasivos, como son tratamientos periodontales, periimplantares ó extracciones dentales.

Puede ser asintomático por semanas o meses antes de ser diagnosticada.

Muy difícil de tratar, requiriendo esquemas de antibiótico muy prolongados en conjunto con colutorios antisépticos y cirugías.

La Sociedad Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales en conjunto con la Sociedad Americana de Investigación Ósea contemplan tres requisitos indispensables para el dx de la BPr-ONJ:

- 1) Actual o previo tratamiento con bisfosfonatos.
- 2) Exposición de hueso necrótico por al menos 8 semanas en la zona oral o maxilofacial.
- 3) No tener antecedentes de radiación en la zona maxilofacial (12-13).

3.1.9.7.1.3.2. FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR.

La supresión a largo plazo (1.3-17 años, 7 media) puede ocasionar daños en la microestructura del hueso, ocasionando incremento en la fragilidad.

Asociado a dolor funcional en la zona de la cadera de manera bilateral previo a fracturas.

Los estudios radiográficos muestran fracturas transversales, atípicas de osteoporosis, típicas de hipofosfatasa (12,13).

3.1.9.7.1.4. ALENDRONATO.

El alendronato pertenece a los bisfosfonatos nitrogenados, su administración puede ser vía oral ó intravenosa, varía de 40 a 5 mg respectivamente ya que la absorción es de 0.7% vía oral y de 20-30% I.V., el resto es excretado, la vida media del fármaco es de 10 años.

Estudios recientes han demostrado que la administración local o sistémica del alendronato mejora los procesos biológicos durante tratamientos periodontales, tales estudios también han demostrado la absorción del fármaco al ser administrado de manera local, indagando los linajes celulares afectados por la administración de estos fármacos se ha logrado elucidar parcialmente el por qué de los efectos no deseados (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Yaffe y colaboradores estudiaron la disposición del alendronato al ser administrado en mandíbulas de rata de manera local embebido en esponjas de colágeno, obteniendo como resultado una absorción del 10% en el sitio de aplicación, 2% en el contralateral y .2% en la tibia.

Residual Alendronate in Gelatin Sponges (% of initial content)

	MF+A	MF+S
10 minutes		
Buccal	5.3 ± 3.7	0.98 ± 0.7
Lingual	3.7 ± 2.1	0.16 ± 0.2
Mean	4.5 ± 2.9	0.57 ± 0.4
60 minutes		
Buccal	0.83 ± 1.1	ND*
Lingual	0.31 ± 0.7	ND
Mean	0.57 ± 0.9	ND

* Not detected.

Figura. 30 (3).

Absorbance of Alendronate in Tissues Following Local Delivery (% of initial content)

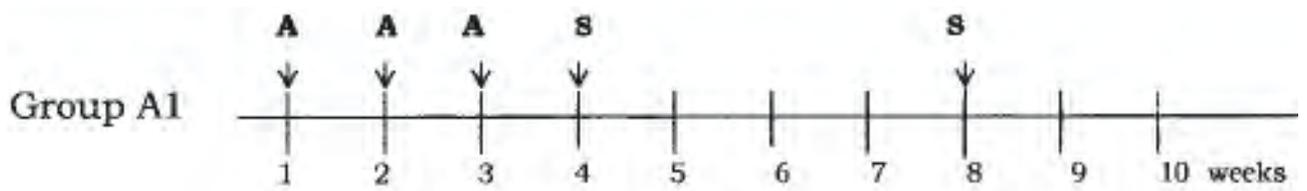
Time (minutes)	Mucoperiosteum		Alveolar Bone		Tibia
	MF+A	MF+S	MF+A	MF+S	
10	3.15 ± 1.6	0.30 ± 0.2	10.7 ± 2.6	2.1 ± 0.2	0.15 ± 0.05
60	1.65 ± 0.8	0.26 ± 0.29	3.0 ± 2.6	2.7 ± 0.25	3.20 ± 0.07

Figura. 31 (3).

La influencia del alendronato en la formación y remodelación ósea fueron investigadas por Yaffe y colaboradores.

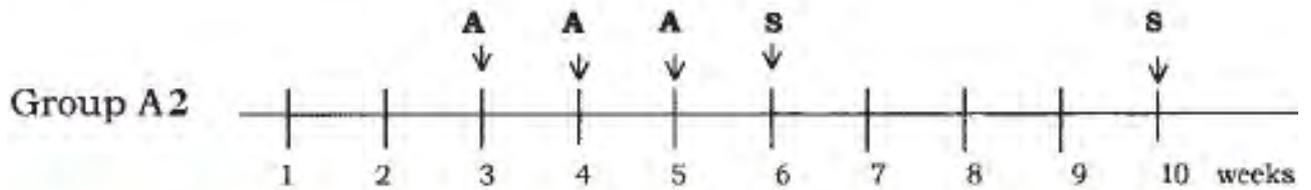
Células de la médula ósea fueron aplicadas de manera subcutánea.

El grupo que recibió alendronato durante la fase de formación no mostró diferencia significativa comparado con el grupo control, sin embargo el grupo que recibió alendronato durante la fase de resorción mostró un incremento en la masa ósea 166% mayor que el grupo control.



Weeks following implantation

Figura. 32 (4).



Meraw J. et. al. usaron alendronato en la regeneración ósea de defectos alrededor de implantes.

Los resultados indicaron que el alendronato incrementa la formación temprana de hueso y aumenta la superficie de contacto hueso-implante.

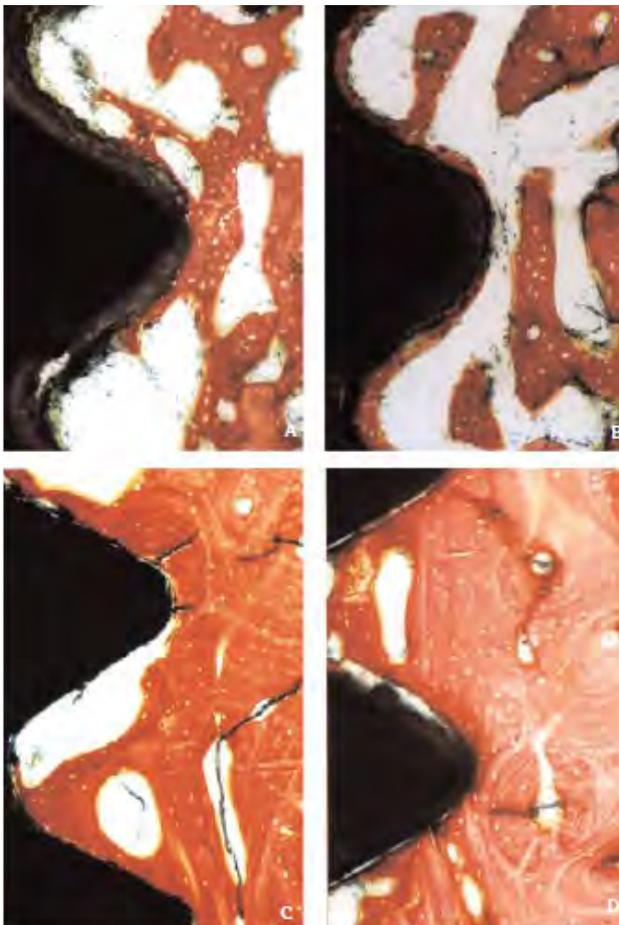


Figura. 33 (5).

Sharma A. y Pradeep A. analizaron la eficacia clínica de alendronato al 1% en gel como un sistema de aplicación local para el tratamiento de la periodontitis crónica.

Los resultados demostraron mejoras relacionadas al sangrado gingival, disminución en la profundidad de la bolsa y mayor ganancia en el nivel de inserción clínico, así como en el llenado del defecto intraóseo en aquellos pacientes que recibieron alendronato en gel durante el RAR vs placebo.

Table 1.
Site Specific PI in ALN and Placebo Groups (n [%]) at Baseline and 2 and 6 Months

PI	Baseline		2 Months		6 Months	
	ALN Group	Placebo Group	ALN Group	Placebo Group	ALN Group	Placebo Group
0	0 (0)	0 (0)	25 (75.8)	23 (69.7)	29 (87.9)	26 (78.8)
1	11 (33.3)	11 (33.3)	8 (24.7)	10 (30.3)	4 (12.1)	7 (21.2)
2	11 (33.3)	11 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3	11 (33.3)	11 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
P*	0.872		0.580		0.322	

* Chi square test.

Table 2.
Full-Mouth PI and mSBI (mean ± SD) for ALN and Placebo Groups at Different Time Intervals

Clinical Parameters	Baseline		2 Months		6 Months	
	ALN Group	Placebo Group	ALN Group	Placebo Group	ALN Group	Placebo Group
Full-mouth Plaque	1.85 ± 0.28	1.76 ± 0.24	1.16 ± 0.42	1.06 ± 0.35	0.53 ± 0.21	0.58 ± 0.27
t*	1.837		1.074		0.617	
P	0.180		0.304		0.435	
mSBI	2.67 ± 0.67	2.43 ± 0.66	0.99 ± 0.37	1.72 ± 0.81	0.45 ± 0.42	1.52 ± 0.86
t*	2.113		21.593		40.443	
P	0.151		<0.001†		<0.001†	

* Student t test.
† Statistically significant at P<0.05.

Table 3.
PD, CAL, and IBD Depth (mean ± SD) in ALN and Placebo Groups at Different Time Intervals

Clinical Parameters	Visits	ALN Group	Placebo Group	t*	P
PD (mm)	Baseline	7.58 ± 2.13	7.24 ± 2.18	0.39	0.533
	2 months	4.39 ± 1.45	5.88 ± 1.78	13.74	<0.01‡
	6 months	3.09 ± 1.82	5.09 ± 1.54	23.02	<0.001‡
CAL (mm)	Baseline	6.04 ± 1.82	5.64 ± 1.72	0.95	0.333
	2 months	3.61 ± 1.99	4.82 ± 1.91	6.33	<0.001‡
	6 months	2.03 ± 1.48	4.03 ± 2.02	20.91	<0.001‡
IBD depth (mm)	Baseline	4.70 ± 1.00	4.71 ± 1.04	0.01	0.971
	6 months	2.82 ± 0.87	4.60 ± 1.06	55.43	<0.001‡

Figura. 34 (6).

Una investigación histopatológica enfocada en el efecto de la administración sistémica de alendronato durante la fase de resorción subsecuente a la elevación de un colgajo mucoperiosteico fue realizado por Kaynak et. al.

El estudio demostró que la administración sistémica de 0.5mg/kg de alendronato fue efectiva para prevenir la pérdida ósea alveolar así como en la modulación de los factores tisulares.

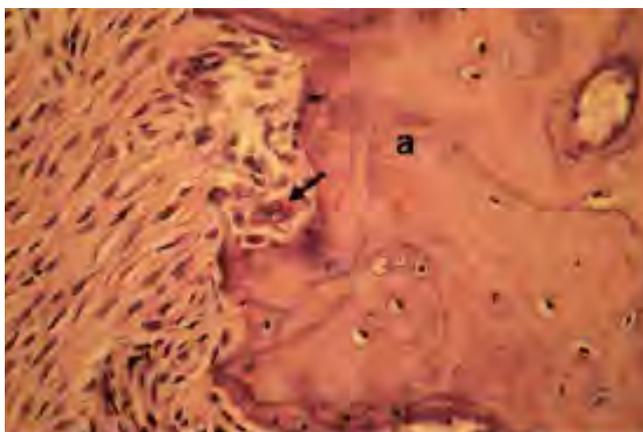


Figura. 35 (7).

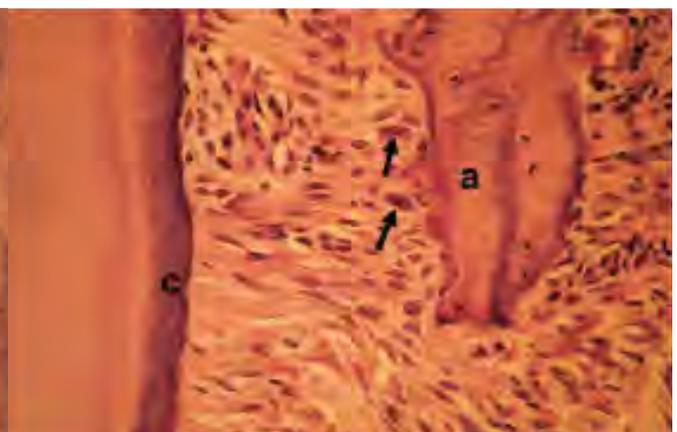


Figura. 36 (7).

Escudero N. y Mandalunis P. trabajaron en un estudio experimental en el cual observaron los efectos del tratamiento con bisfosfonatos sobre macrófagos y osteoclastos medulares

Los estudios histológicos revelaron un aumento en el número de núcleos por osteoclasto, correlacionado con una disminución en el número de macrófagos por mililitro.

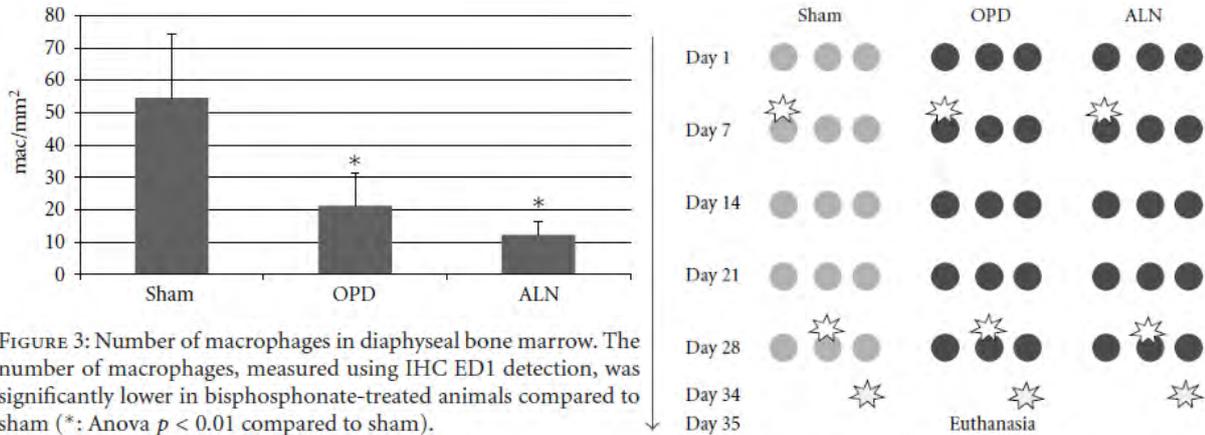


FIGURE 3: Number of macrophages in diaphyseal bone marrow. The number of macrophages, measured using IHC ED1 detection, was significantly lower in bisphosphonate-treated animals compared to sham (*: Anova $p < 0.01$ compared to sham).

Figura. 38 (8).

Figura. 37 (8).

3.1.9.7.2. ESTATINAS.

Las estatinas son inhibidores específicos de la enzima reductasa 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA), enzima inhibidora de la síntesis de colesterol, que provee substratos para la prenilación de proteínas de unión: Rho, Rac y Rab (,2 30).

Este grupo de fármacos es utilizado como tratamiento en aterosclerosis, dislipidemias y eventos cardiovasculares.

3.1.9.7.2.1. SIMVASTATINA.

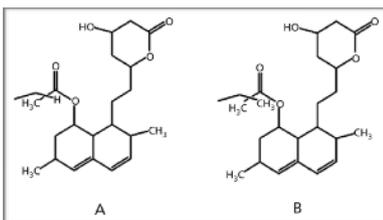


Figura. 39 (2).

Fármaco perteneciente al grupo de las estatinas, posee un anillo lactosa, en vivo es transformado en un beta-hidroxíácido, principalmente en el intestino y en el hígado mediante la enzima carboxiesterasa, su punto diana son las células hepáticas.

Maeda et. al. (2001) estudiaron los efectos de la simvastatina sobre la diferenciación y función de osteoblastos, utilizando osteoblastos no diferenciados(MC3T3-E1) y células de la médula ósea de roedores, observaron que la simvastatina aumentaba la formación de hueso mediante la inducción de BMP-2 y fosfatasa alcalina, y mediante la acumulación de proteínas de la matriz ósea con el coligen tipo 1(29).

Pradeep A. y Thorat S. analizaron el efecto clínico de la administración subgingival de simvastatina en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica.

El grupo que se sometió a raspado y alisado radicular en conjunción con administración de simvastatina mostró mejores resultados a las pruebas de sangrado, profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica en comparación con el grupo al que no se administró simvastatina, radiográficamente los defectos óseos del grupo al que se administró simvastatina revelaron mayor ganancia de tejido óseo.

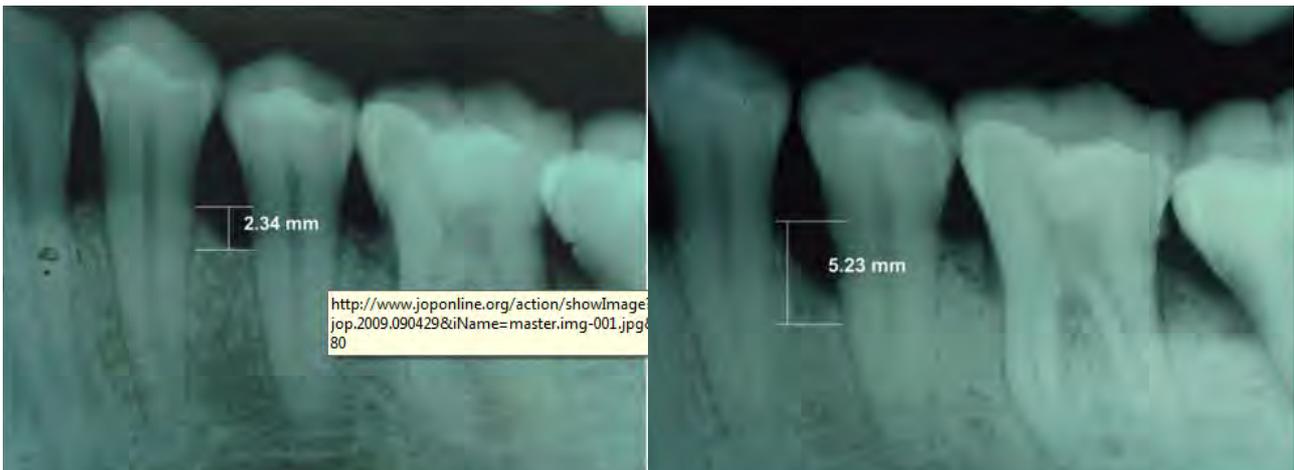


Figura. 40 (9).

3.1.10. VÍA METABÓLICA DEL MEVALONATO.

La vía del mevalonato convierte la acetyl-CoA en farnesil difosfato, produce precursores para diversas moléculas metabólicas importantes, también genera productos fisiológicos finales que incluyen:

- 1) isopentenil adenosina: encargada de modificar t-RNA
- 2) coenzima Q: un antioxidante importante en la cadena transportadora de electrones mitocondrial.
- 3) farnesil difosfato y geranyl difosfato: moléculas lipídicas que se unen a proteínas para promover su asociación a membranas.
- 4) dolicol y dolicol fosfato: importantes para la glucosilación proteica.
- 5) colesterol: precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas. (18).

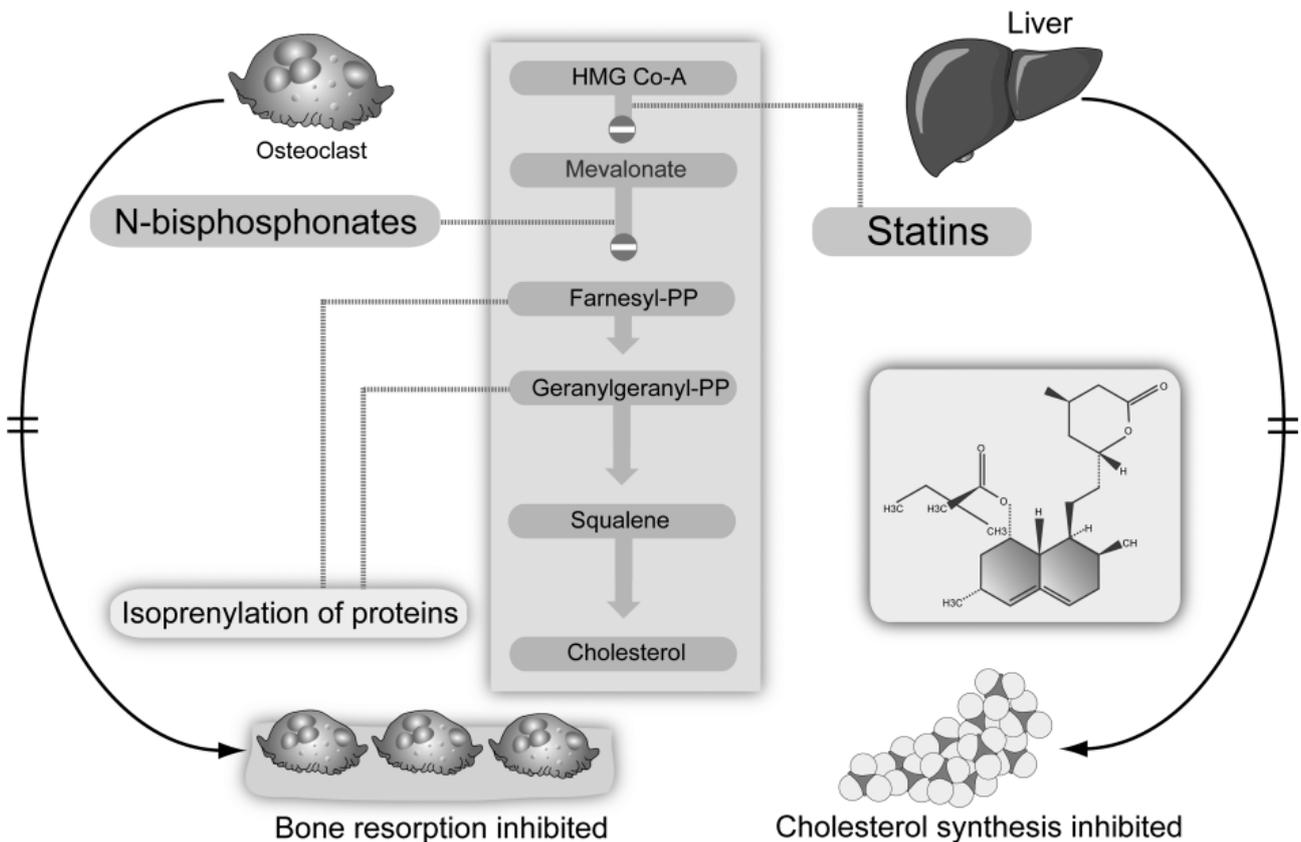
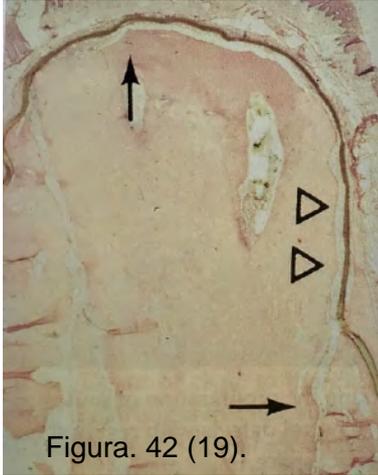


Figura. 41 (18).

3.1.11. CONCEPTO DE REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA (GBR).



El concepto de GBR se basa en los principios de la Regeneración Tissular Guiada (GTR), la cual surge de las necesidades en la periodontología, a raíz de esto se establecen los requisitos para llevar a cabo un proceso fisiológico favorable de regeneración.

La GBR es un concepto que alude a una modalidad terapéutica que permite la regeneración de tejido óseo mediante el uso de membranas como barreras (20), con el objetivo de impedir la proliferación de poblaciones celulares ajenas al tejido óseo, permitiendo la repoblación de la herida o defecto mediante células osteoprogenitoras provenientes del hueso residual sano.

El concepto de crear un espacio anatómico excluido con el objetivo de promover la cicatrización, fue descrito por primera vez en un estudio realizado por Bassett et. el. 1956, en el cual se utilizaron acetatos de celulosa como filtros en regeneración de nervios y tendones (19).

En el año 1957 Murray et. al. reportaron nueva formación ósea dentro de cajas de plástico adaptadas sobre defectos óseos en el fémur de perros (21).

Estudios clínicos subsecuentes demostraron mejoría en la cicatrización de costilla, hueso femoral y radial mediante la aplicación de acetatos de celulosa y filtro de microporos (22), (23).

En la región craneofacial también se reportó con éxito la formación de nuevo tejido óseo seguido de la aplicación de barreras mecánicas sobre defectos mandibulares en conejos (24) y sobre defectos en cráneos de ratas (25).

Estos estudios proveen evidencia suficiente para afirmar que la regeneración ósea es viable cuando existe un impedimento mecánico para los tejidos blandos.

La mayoría de estos autores sin embargo, atribuían el éxito de las barreras al mantenimiento y preservación del coágulo que sin duda es importante, pero se dejaba de lado la colonización por parte de células osteoprogenitoras.

A mediados de los 80's surge el concepto de Regeneración Tissular Guiada (GTR), este concepto atribuye la regeneración de cierto tipo de tejido permitiendo que solo las células capaces de generar el tipo de tejido perdido permanezcan en el sitio de la herida durante el proceso de cicatrización (26).

3.1.12. CONDICIONES BÁSICAS COMO PRE-REQUISITOS PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA

Aporte de osteoblastos o células capaces de diferenciarse en osteoblastos.

Presencia de uno o varios estímulos osteoinductivos que inicien el proceso de diferenciación por parte de las células mesenquimales en osteoblastos.

Un medio ambiente osteoconductor que funcione como plataforma hasta que las células mesenquimales que invaden el injerto logren proliferar, diferenciarse en osteoblastos y formar hueso.

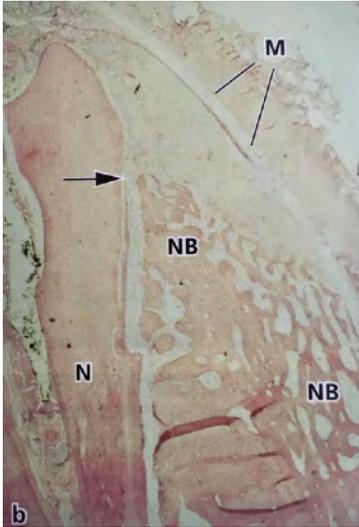
Existen dos factores extrínsecos al material pero que son de la misma importancia para conseguir una cicatrización favorable con o sin regeneración (19).

1. IMPORTANCIA DE LA ESTABILIDAD DE LA HERIDA

Hiatt y colaboradores mostraron que el coágulo de fibrina que se adhiere a la superficie radicular representa una barrera suficiente contra la migración epitelial.

Las observaciones de Linghorne y O'Connell indican que los factores mecánicos locales pueden afectar negativamente la cicatrización.

2. IMPORTANCIA DE LA DISPOSICIÓN ESPACIAL



Para hacer la terapia de reconstrucción periodontal clínicamente significativa es importante que el nuevo tejido conectivo de inserción este asociado con regeneración del hueso alveolar y cemento.

Gottlow realizó un estudio en monos, colocó membranas sobre raíces con recesiones y las cubrió con un colgajo.

Después de tres meses de cicatrización las raíces donde las membranas colapsaron, dejando un espacio estrecho adyacente a la raíz, nuevo cemento se formó sobre la superficie radicular pero la cantidad de hueso neoformado fue nula.

Cuando la membrana no colapso dejando un espacio amplio adyacente a la superficie radicular, se formaron cantidades considerables de hueso y de tejido conectivo anclado a la superficie radicular, inclusive en áreas donde no existía hueso.

Figura. 43 (19).

3.1.13. INJERTO ÓSEO

Aunque el tejido óseo posee un gran potencial de regeneración y puede restaurar su estructura y función completamente, en ocasiones los defectos óseos no cicatrizan favorablemente. Para facilitar y/o promover la cicatrización de los defectos óseos se ha optado por utilizar injertos.

El mecanismo biológico aceptado mediante el cual se promueve la formación de tejido óseo al utilizar un injerto comprende tres procesos: osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción (15).

3.1.13.1. OSTEOGÉNESIS

Ocurre cuando en el defecto junto con el injerto son trasplantados osteoblastos y precursores de osteoblastos, ej. hueso iliaco autógeno, injertos de médula ósea, pericitos, etc. (15).

3.1.13.2. OSTEOCONDUCCIÓN

Existe cuando un material no vital es implantado, sirve como una plataforma para el crecimiento de precursores de osteoblastos dentro del defecto. Este proceso usualmente es seguido por un proceso de resorción sobre el material injertado, ej. hueso cortical autógeno, aloinjerto óseo.

Tales injertos así como derivados óseos o sustitutos sintéticos de hueso, tienen propiedades osteoinductivas similares. No obstante su degradación y sustitución por hueso viable es pobre si el material implantado no es reabsorbible, que es el caso de la mayoría de los injertos de hidroxapatita, la incorporación de hueso está restringida a la aposición del hueso sobre la superficie del material y no existe sustitución durante la fase de remodelación (15).

3.1.13.3. OSTEOINDUCCIÓN

Se caracteriza por la formación de nuevo hueso mediante la diferenciación de células del tejido conectivo indiferenciado en células osteoprogenitoras estimuladas por uno o más agentes inductores, ej. matriz ósea desmineralizada (DMB) o proteínas óseas morfogenéticas (BMP).

Es un hecho que la osteogénesis no existe sin la osteoconducción y la osteoinducción, es indispensable una plataforma adecuada para las células mesenquimales indiferenciadas que invadirán el injerto, las cuales deben ser inducidas para diferenciarse en osteoblastos (15).

3.1.14. OSEOINTEGRACIÓN



Figura. 44.

A principios de los años 60's Branemark y colaboradores en la Universidad de Göteborg, desarrollaron un implante que para su función clínica dependía del anclaje directo con el hueso, término nombrado oseointegración.

La oseointegración no era un término aceptado en aquella época, cabe mencionar que los implantes nunca tenían un anclaje inmediato al ser colocados en los especímenes, sin embargo Branemark mediante diversos estudios de laboratorio indicó que era posible crear un contacto directo entre el hueso y el implante, en 1977 publicó el primer estudio clínico (31).

La primer investigación que claramente demostró la oseointegración fue realizada por Schroeder en Suiza a mediados de los años 1970s, el equipo de Schroeder utilizó técnicas que no eliminaban tejido alrededor del implante y permitían cortar el hueso y el implante sin separar el anclaje, para su época el equipo de Schroeder logró tener una gran calidad de imágenes.

Albrektsson et al. en 1981, presentaron una serie de trabajos donde daban a conocer los factores necesarios para lograr una oseointegración real, estos factores incluían:

- 1) Biocompatibilidad.
- 2) Diseño.
- 3) Condiciones de la superficie del implante.
- 4) Estatus del nicho hospedero.
- 5) Técnica quirúrgica e inserción.
- 6) Condiciones de carga aplicadas posteriormente.

Todos estos factores necesitan un control simultáneo con el objetivo de lograr una oseointegración del dispositivo implantado (32).

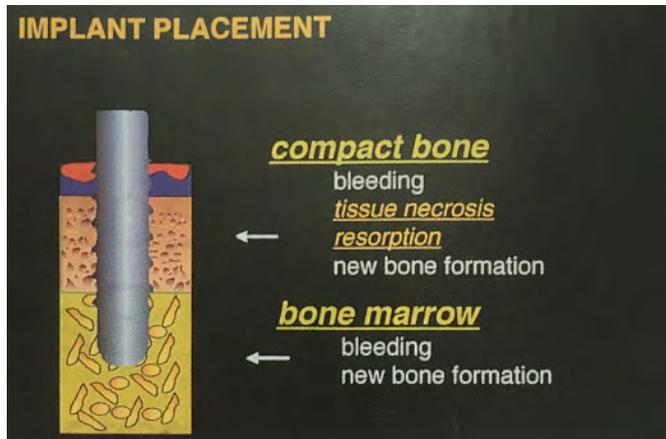
3.1.15. RESPUESTA TEMPRANA DE LOS TEJIDOS A LOS IMPLANTES.

Los implantes dentales ofrecen un medio de fijación protésico único, ya que transfieren las cargas de la masticación al reborde alveolar que los aloja, por lo cual este último conserva grosor y altura con el paso del tiempo, hoy en día son la opción ideal para la mayoría de los pacientes que han perdido uno, varios o todos los dientes.

El sitio seleccionado dentro del reborde alveolar edéntulo está cubierto por tejido blando, mucosa queratinizada en la mayoría de los casos, esta mucosa crea un compartimiento para el tejido duro.

La superficie del tejido óseo de la cresta -el hueso compacto- es cubierto por el periostio, por debajo del cual podemos encontrar una capa de hueso cortical (33).

El hueso cortical funciona como una envoltura para el hueso esponjoso o trabecular y para la medula ósea que esta incluida en la porción central del proceso.



Con el objetivo de propiciar condiciones optimas de cicatrización, el implante debe mostrar buena estabilidad mecánica al ser colocado, lo cual se logra cuando la porción marginal y/o apical del sitio alberga una cantidad suficiente de hueso compacto y/o cuando el hueso esponjoso contribuye con una buena cantidad de trabeculado.

Los pasos necesarios en el procedimiento quirúrgico ej. incisión en la mucosa, la elevación del colgajo mucoperióstico, la preparación cuidadosa del canal en el hueso cortical y esponjoso, y finalmente la inserción del dispositivo de titanio tomando en cuenta para esto el ajuste por presión, lo anterior suma una serie de injurias para ambos tejidos.

Figura. 45 (33).

El daño ocasionado a la mucosa y al hueso inicia un proceso de cicatrización de la herida que finalmente permite 1) al implante “anquilosarse” con el hueso y 2) el establecimiento de una inserción muy delicada de mucosa hacia el implante que sirve como un sello que previene la entrada de productos de la cavidad oral hacia la zona de integración del implante.



Figura. 46 (33).

En la región cortical del hueso existe una resorción del hueso necrótico avascular antes de que hueso nuevo pueda formarse alrededor del implante, en la región esponjosa del hueso, de inmediato existe formación de hueso primario por lo que la oseointegración es temprana.

Algunas características importantes de la cicatrización temprana que ocurren en el sitio receptor, pueden ser observadas en la figura 46 la cual ilustra un implante con los tejidos circundantes 24 horas después de su colocación, el coágulo sanguíneo puede ser observado entre el cuerpo del implante .

El implante tiene una estabilidad mecánica adecuada, la cual se logró debido a un ajuste por presión, esto genera un diminuto desplazamiento lateral del tejido óseo y un estrecho contacto entre la superficie metálica del implante y la superficie avascular del hueso cortical en los dos tercios superficiales del conducto.

Durante la preparación del sitio y la colocación del implante el trabeculado óseo en la porción apical es desplazado hacia el espacio medular, los vasos sanguíneos son seccionados y se presenta un sangrado.



Figura. 47 (33).

que estimularán actividad fibroblástica dando como resultado la formación de tejido conectivo provisional en la región apical y en los “sitios de furcación”.

En el curso de los días posteriores, el coágulo sanguíneo madurará y será sustituido por tejido de granulación, rico en neutrófilos y macrófagos, los leucocitos comenzarán a descontaminar la herida y de los espacios medulares del hueso vital proliferarán estructuras vasculares hacia el nuevo tejido de granulación.

Una semana después de la colocación del implante células indiferenciadas y macrófagos comenzarán a producir factores de crecimiento

Los “sitios de furcación” son definidos como las partes internas de las regiones tratadas del implante, que después de la colocación no tienen contacto con el hueso circundante.

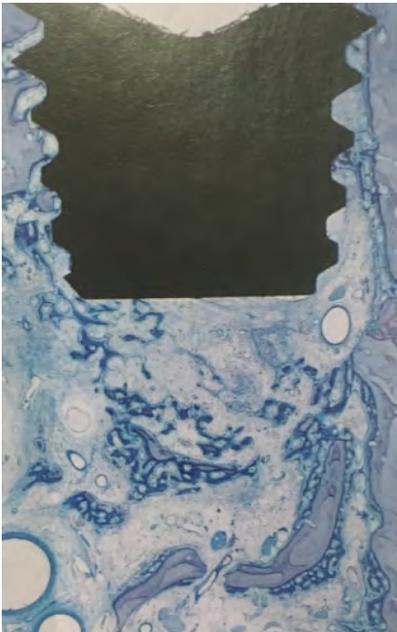


Figura. 48 (33).

En este punto los osteoclastos aparecen en los espacios medulares mas remotos a la superficie del implante y el hueso necrótico gradualmente es resorbido.

El tejido conectivo provisional es rico en 1) nuevos vasos sanguíneos, 2) fibroblastos, 3) células mesenquimales indiferenciadas que gradualmente madurarán para convertirse en hueso primario a partir de osteonas primarias. Esta fase de cicatrización de la herida y formación temprana de hueso es llamada modelación.

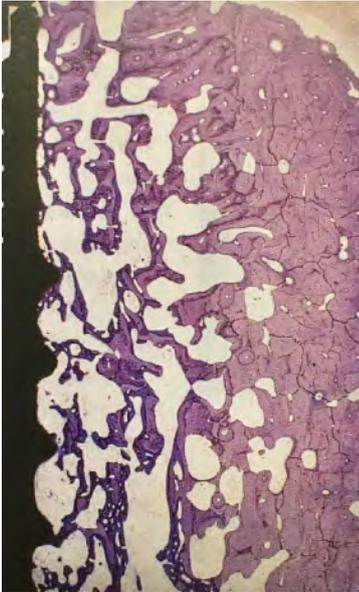
A continuación se ilustra un implante (Astra Implant) semanas después del procedimiento quirúrgico. Note que el hueso primario con osteonas primarias se ha formado en la base del sitio quirúrgico y que el nuevo hueso se ha establecido no solo en la zona apical sino también en las zonas de furcación.



Figura. 49 (33).

Una examinación mas detallada del tejido óseo alrededor del implante demuestra la presencia de líneas de inversión que indican el nivel donde la resorción del tejido necrótico ha ocurrido.

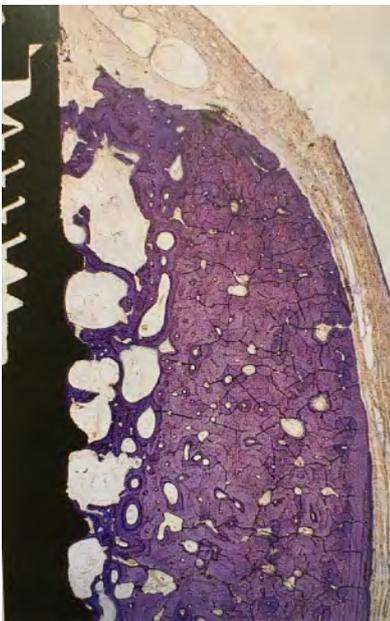
En los sitios de furcación del implante, nueva formación ósea-oseointegración- es la característica predominante en este periodo de cicatrización, mientras que en los picos del implante tipo tornillo, discretas áreas de resorción ósea se pueden apreciar, mientras que el nuevo tejido óseo tenga una pobre capacidad de carga, la estabilidad del implante en este intervalo se mantiene gracias al ajuste por presión donde el implante tiene contacto con el hueso compacto necrótico.



Después de 4 semanas de cicatrización podemos observar a un lado del implante remanentes de hueso necrótico que ha sido sustituido parcialmente por hueso primario.

La parte no mineralizada de tejido óseo (médula ósea primaria) no contiene adipocitos en este momento, se logra apreciar la formación de nuevo tejido óseo que cubre la superficie del implante, representando la primer fase real de oseointegración.

Figura. 50 (33).



La fase de modelación es seguida de una fase de remodelación, durante la cual el hueso primario es sustituido por hueso laminar, con gran potencial para soportar y distribuir cargas.

El hueso primario es eliminado por un proceso de actividad osteoclastica para posteriormente ser reemplazado por hueso laminar y médula ósea.

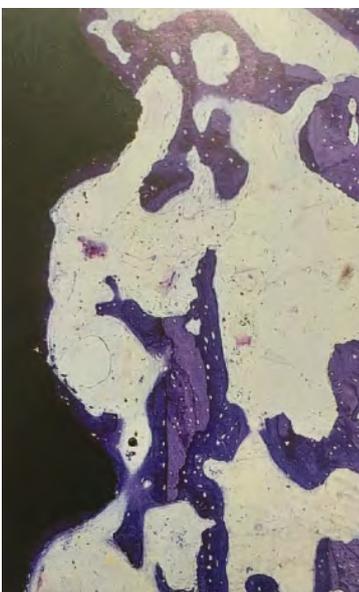


Ilustración del sitio del implante 8 semanas después de su colocación, la superficie del implante es cubierta por una delgada capa de hueso laminar, lateralmente se observa hueso medular rico en adipocitos.

Osteonas secundarias con una configuración concéntrica y un canal haversiano central pueden ser observadas dentro del hueso laminar en la zona de ajuste por presión y en el tejido óseo adyacente.

Figura. 52 (33).



Cuatro meses después de la colocación del implante, todas las porciones del hueso primario son sustituidas por hueso laminar, el nuevo hueso laminar alrededor del implante se continua con una delgada porción de hueso primario.

En la zona apical la medula ósea se ve limitada por un borde que se observa en contacto con la superficie del implante.

Figura. 53 (33).

3.1.16. OSEOINTEGRACIÓN DESDE UN PUNTO DE VISTA MECÁNICO Y BIOLÓGICO.

La oseointegración representa una conexión directa entre el hueso y el implante, tal conexión no se da en un 100%, es imposible determinar el porcentaje de conexión una vez colocado el implante por lo que clínicamente la oseointegración se evalúa mediante la estabilidad.

“Es un proceso donde clínicamente existe fijación firme y asintomática, de un material aloplástico, que se mantiene en el hueso durante una carga funcional” (33).

3.2. ESTUDIO SUBCLÍNICO SOBRE REGENERACIÓN ÓSEA Y OSEOINTEGRACIÓN MODIFICADAS POR ALENDRONATO Y SIMVASTATINA.

1. RESUMEN

ANTECEDENTES:

El alendronato es un fármaco utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, su mecanismo de acción bloquea la vía del mevalonato, al provocar apoptosis en los osteoclastos inhibe la resorción ósea (4, 34, 35), este bisfosfonato resultó favorable al ser utilizado en el tratamiento de la enfermedad periodontal (27, 28, 36,), se evaluó en colgajos mucoperiósticos con raspado y alisado radicular (7), en la regeneración de defectos óseos de origen periodontal (3, 37,) y en la regeneración de defectos óseos alrededor de implantes (5). Dentro de la vía del mevalonato encontramos a la HMG-CoA reductasa, uno de sus inhibidores llamado simvastatina (2), fue utilizado en el tratamiento de la periodontitis crónica (9), y ha demostrado favorecer la regeneración ósea (6), provocando apoptosis de los osteoclastos y aumentando la producción de hueso al estimular la producción de la BMP-2 (38, 39).

PALABRAS CLAVE: alendronato, simvastatina, vía del mevalonato, regeneración ósea.

DEFINICION DE PROBLEMAS:

El alendronato y la simvastatina, han sido utilizados con fines terapéuticos ajenos a la regeneración ósea y a la oseointegración, por lo cual no existen presentaciones farmacológicas, ni dosificaciones adecuadas para tales propósitos que sean carentes de efectos clínicos no deseados.

JUSTIFICACIÓN:

Nuestro estudio subclínico permitirá evaluar los efectos deseados y descartar efectos no deseados del alendronato en conjunción con simvastatina sobre los procesos de regeneración ósea y oseointegración.

HIPÓTESIS:

H nula 1 El alendronato en conjunción con la simvastatina no mejorará la **regeneración ósea**.

H nula 2 El alendronato en conjunción con la simvastatina no acelerará la **regeneración ósea**.

H nula 3 El alendronato en conjunción con la simvastatina provocará efectos indeseados en el proceso de **regeneración ósea**.

H nula 4 El alendronato en conjunción con la simvastatina provocará efectos indeseados en el proceso de **oseointegración**.

H1 El alendronato en conjunción con la simvastatina mejorará la **regeneración ósea**.

H2 El alendronato en conjunción con la simvastatina acelerará la **regeneración ósea**.

H3 El alendronato en conjunción con la simvastatina no provocará efectos indeseados en el proceso de **regeneración ósea**.

H4 El alendronato en conjunción con la simvastatina no provocará efectos indeseados en el proceso de **oseointegración**.

OBJETIVOS:

Objetivo general

Estudiar los efectos del alendronato en conjunción con la simvastatina en los procesos de regeneración ósea y oseointegración, utilizando como modelo de estudio ratas blancas de la cepa Wistar.

Objetivos específicos

Evaluar los efectos deseados en la regeneración ósea al administrar alendronato/simvastatina.

Identificar los efectos secundarios en la regeneración ósea al administrar alendronato/simvastatina.

Descartar efectos no deseados en la regeneración ósea y oseointegración al administrar alendronato/simvastatina.

METODOLOGÍA: DISEÑO GENERAL

Diseño del estudio

Aleatorio, controlado, simple.

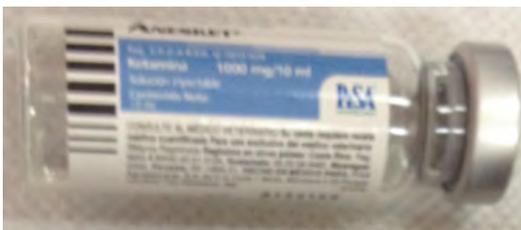
Descripción de la maniobra o intervención

Se utilizarán 36 ratas blancas de la cepa Wistar, con un peso de 250-300 gr. y dos meses de vida, se dividirán aleatoriamente en 3 grupos, A, B, C y D los cuales a su vez se dividirán en subgrupos, 1, 2 y 3 resultando un total de nueve grupos.

La maniobra quirúrgica se realizó utilizando un estereotáxico.

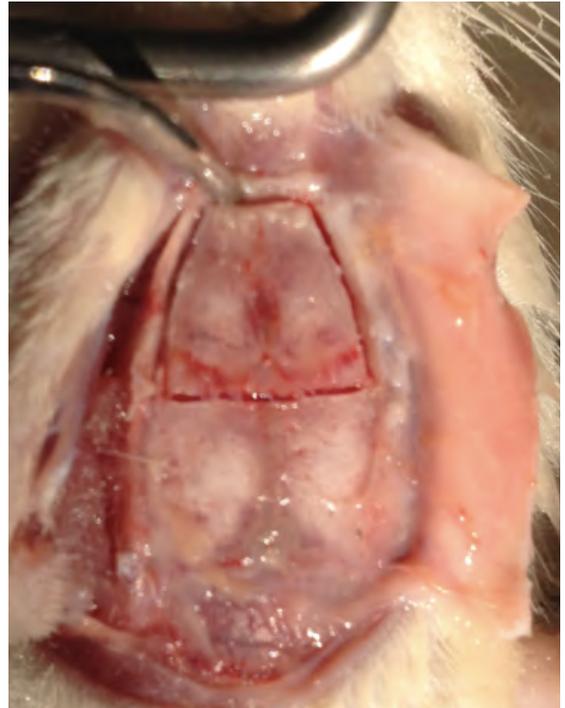
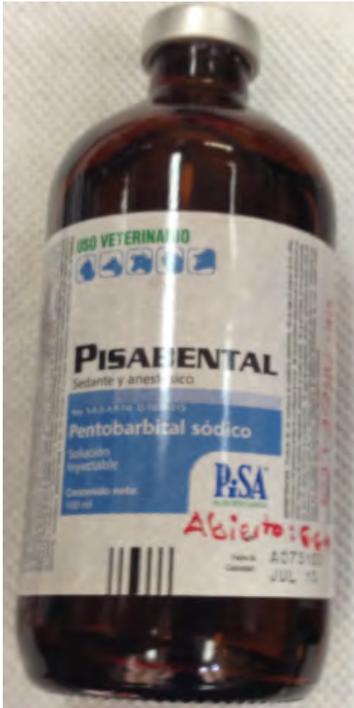


Todos los especímenes se someterán al mismo procedimiento quirúrgico el día 0, bajo anestesia I.M. con 40 u.i., administrando la solución con una relación 2:1 de clorhidrato de ketamina 1000mg/10ml(Anesket) con clorhidrato de xilaxina 20 mg/1ml(Procin).

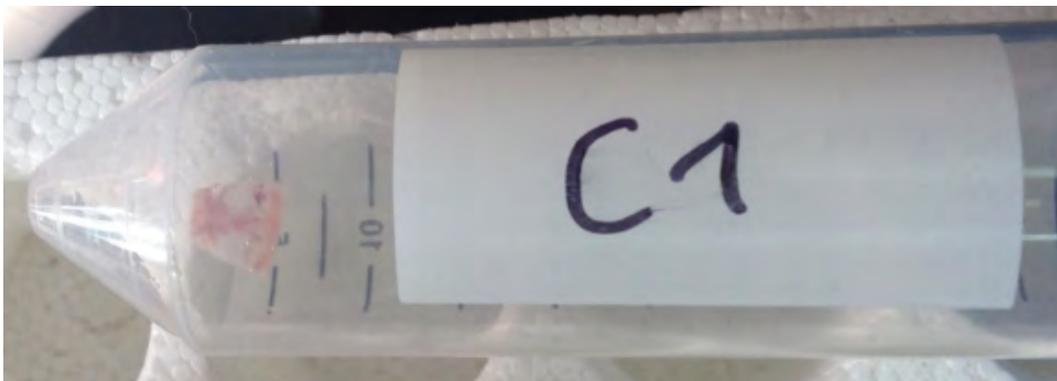


Se realizará una incisión céfalo-caudal, de la línea bipupilar a la sutura occipitoparietal, se desplazarán los tejidos blandos para acceder a la calota, tomando como referencia la sutura frontoparietal realizaremos un defecto con una trefina de 9mm de corte externo y 8mm de corte interno, en el defecto resultante se aplicará el gel correspondiente a cada grupo, en el grupo D se colocará un implante circunferencial de 8 mm de diámetro por .3 mm de espesor, posteriormente se colocará satín hemostático sobre el defecto, se afrontarán los tejidos y se pondrán tres puntos de sutura simples. El grupo B se someterá a una segunda intervención, en la cual se administrará el alendronato inyectado en la zona quirúrgica.

Todos los días los especímenes serán valorados, se registrará evolución clínica en una bitácora, los datos recabados serán utilizados para elaborar un análisis estadístico comparativo.



La eutanasia se realizará el día correspondiente a cada subgrupo, se administrarán 2ml de pentobarbital sódico 63mg/100ml (Pisabental) vía peritoneal, retiraremos la zona del defecto respetando un margen de 4mm alrededor de la zona crítica, por lo que las muestras resultantes medirán 13x13mm.



Las piezas serán procesadas para estudio histológico mediante microscopía óptica y posterior análisis histomorfométrico. La primer etapa de fijación se realizará con formaldehído al 15%, siguiendo la rutina de deshidratación hasta su inclusión en parafina. Mediante microtomo Leitz 1512 llevarán a cabo cortes longitudinales en unas muestras, y cortes transversales en otras, en ambos casos de 4 micras de espesor. Las tinciones utilizadas serán: Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson-Golner.

El análisis histomorfométrico se realizará mediante cálculo por ordenador IBAS KONTRON 2000. En los cortes longitudinales se medirá el grosor del periostio, cortical, endostio y cavidad medular, así como el grosor total de la calota. En los cortes transversales se medirá el área total, el área de la cortical y el área medular, se calcularán los diámetros de los círculos equivalentes a estas áreas.

Tamaño de muestra:

36 ratas blancas cepa Wistar

Mecanismo de asignación del tratamiento:

Volado/aleatorio

Grupos de tratamiento:

Grupo A) gel: alendronato al 1% con simvastatina al 1.2% día 0.

Grupo B) gel: simvastatina día 0, gel: alendronato en una segunda intervención.

Grupo C) no recibirá ningún fármaco.

Grupo D) colocación de implante de titanio .

Subgrupos 1) Se realizará eutanasia el día 15

Subgrupos 2) Se realizará eutanasia el día 30

Subgrupos 3) Se realizará eutanasia el día 45

Duración del seguimiento individual:

Desde el día 0 hasta el día de la eutanasia, 15, 30 y 45 días respectivamente a partir de la intervención quirúrgica.

Resultados

	EFECTOS INDESEADOS	CICATRIZACIÓN TEJIDOS BLANDOS AL MOMENTO DE LA EUTANASIA	REGENERACIÓN ÓSEA U OSEOINTEGRACIÓN AL MOMENTO DE LA EUTNASIA
GRUPO A1	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO A2	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO A3	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO B1	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE INCOMPLETA
GRUPO B2	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO B3	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO C1	NO	FAVORABLE INCOMPLETA	FAVORABLE INCOMPLETA
GRUPO C2	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE INCOMPLETA
GRUPO C3	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA
GRUPO D1	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE INCOMPLETA
GRUPO D2	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE INCOMPLETA
GRUPO D3	NO	FAVORABLE COMPLETA	FAVORABLE COMPLETA

La cicatrización de los tejidos blandos fue más rápida en el grupo A en comparación con el grupo B, siendo el grupo C el grupo donde la cicatrización fue más lenta, sin embargo en todos los grupos la cicatrización de los tejidos blandos fue favorable y ausente de efectos no deseados.

La regeneración ósea fue más rápida en el grupo A en comparación con el grupo B, siendo el grupo C el grupo donde la regeneración ósea fue más lenta, sin embargo en todos los grupos la regeneración fue favorable y ausente de efectos no deseados.

En el grupo D la oseointegración y la cicatrización de tejidos blandos fue favorable y libre de efectos no deseados.

Discusión

Diversos autores y colaboradores han trabajado con alendronato ó simvastatina, estudiando los efectos de estos sobre la regeneración ósea y la oseointegración (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Si bien estos trabajos son útiles, la alteración de las variables a criterio de los autores no permite corroborar los resultados.

Conclusiones

El alendronato en conjunción con simvastatina acelera el proceso de regeneración ósea, sin manifestar efectos no deseados.

La oseointegración y la cicatrización de tejidos blandos fue favorable y libre de efectos no deseados al administrar alendronato en conjunción con simvastatina.

4. DISCUSIÓN.

Diversos autores y colaboradores han trabajado con alendronato ó simvastatina, estudiando los efectos de estos sobre la regeneración ósea y la oseointegración (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Si bien estos trabajos son útiles, la alteración de las variables a criterio de los autores no permite corroborar los resultados. ya que por citar:

Yaffe, Meraw, Sharma y sus respectivos colaboradores estudiaron los efectos del alendronato administrado localmente en el transoperatorio, utilizando como viales, colágeno, implantes y gel respectivamente, con dosis únicas en un rango que va de 2.8 µg a 10 mg, siendo el trabajo de Sharma et. al. el único estudio clínico.

Kaynak et. al. y Escudero et. al., se dieron a la tarea de realizar estudios basados en la administración sistémica, la vía I.M. fue la opción para ambos, siendo el primer grupo de investigadores quienes optaron por una dosis única de .5mg/kg pre, trans ó postoperatoria en un estudio subclínico, mientras que el grupo de Escudero optó por una dosis semanal de .3mg/kg en relación al momento de la biopsia ya que su estudio fue de tipo histológico.

En cuanto a los efectos de la simvastatina sobre la regeneración ósea Pradeep et. al. optaron por trabajar con una dosis única de 1.2 mg en gel local administrada durante el transoperatorio en un estudio clínico.

Cabe resaltar que ninguno de los trabajos realizados a dado importancia a la conjunción del alendronato y la simvastatina sobre la regeneración ósea y la oseointegración, ambos claves en la interrupción de la vía del mevalonato aunque en diferentes etapas, por lo que su sinergia sigue siendo una incógnita.

Autor(-es)	Fármaco	Administración	Vial	Momento	Dosis	Frecuencia	Tiempo	Defecto	Estudio
Yaffe et. al.	Alendronato	Local	Colágeno	Transoperatorio	.2 mg-única	-	-	Periodontal	Subclínico
Meraw et. al.	Alendronato	Local	Implante	Transoperatorio	2.8 µg-única	-	-	Perimplantar	Subclínico
Sharma et. al.	Alendronato	Local	Gel	Transoperatorio	10 mg-única	-	-	Periodontal	Clínico
Kaynak et. al.	Alendronato	Sistémico	Solución I.M.	Pre, trans, post.	.5 mg/kg única	-	-	Periodontal	Subclínico
Escudero et. al.	Olpadronate/alendronate	Sistémico	Solución I.M.	Pre, trans, post.	.3 mg/kg	Semanal	1,2 ó 4 semanas	-	Histológico
Pradeep et. al.	Simvastatina	Local	Gel	Transoperatori	1.2 mg única	-	-	Periodontal	Clínico

Año con año, el número de pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo y/o síndrome metabólico se incrementa, por ende la prescripción de bisfosfonatos y/o estatinas hoy en día es muy frecuente, es necesario realizar una evaluación rigurosa de estos pacientes con el objetivo de brindarles una atención bucal de calidad con el menor riesgo posible, específicamente los bisfosfonatos representan un reto para los odontólogos ya que los efectos no deseados van de la mano con los procesos de cicatrización ósea y/o mucosa.

A pesar de las ventajas que han demostrado la administración de estos grupos de fármacos en el ámbito dental, a la fecha no se ha definido el momento, la dosis, la frecuencia, la vía, ni el tiempo de administración debido a la falta de investigación.

5. CONCLUSIONES.

Para todo lo anterior es necesario unificar criterios y desarrollar líneas de investigación clínicas que nos permitan definir:

El éxito de la administración preventiva vs. correctiva (momento).

Una dosis mínima efectiva favorable a la oseointegración y regeneración ósea.

El éxito de la administración local vs. sistémica (vial).

El éxito de los tratamientos experimentales vs. controles.

Los beneficios de la administración en combinación de ambos fármacos.

Con base en nuestro estudio subclínico podemos concluir que:

El alendronato en conjunción con simvastatina acelera el proceso de regeneración ósea, sin manifestar efectos no deseados.

La oseointegración y la cicatrización de tejidos blandos fue favorable y libre de efectos no deseados al administrar alendronato en conjunción con simvastatina.

6. BIBIOGRAFÍA.

1. Montalvo-Arenas, CE. et. al. (2010). *BIOLOGÍA CELULAR E HISTOLOGÍA MÉDICA TEJIDO ÓSEO*. Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Biología Celular y Tisular.
2. Satyawan B. Jadhav and Girish Kumar Jain. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2006,58: 3-18.
3. Yaffe A, Binderman I, Breuer E, Pinto T, Golomb G. Disposition of alendronate following local delivery in a rat jaw. *J Periodontol* 1999; 70:893-895.
4. Yaffe A, Kollerman R, Bahar H, Binderman I. The influence of Alendronato on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J Periodontol* 2003; 74:44-50.
5. Meraw SJ, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J Periodontol* 1999; 70:151-158.
6. Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2010; 83:11-18.
7. Kaynak D, Meffert R, Bostanci H, Gunhan O; Ozkaya OG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. *J Periodontol* 2003;74:1348-1354.
8. N. D. Escudero and P. M. Mandalunis. 2012. Influence of Bisphosphonate Treatment on Medullary Macrophages and Osteoclasts: An Experimental Study. Histology and Embryology Department, School of Dentistry, University of Buenos Aires, Marcelo T de Alvear 2142 1° piso sector A, (C1122AAH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AAH Buenos Aires, Argentina.
9. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Periodontol* 2010; 81: 214-222.
10. R. Lamont MacNeil & Martha J. Somerman: Development and regeneration of the periodontium: parallels and contrast. *Periodontol* 2000 1999; 19: 8-20.
11. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, ed. Principles of bone biology. New York: Academic Press, 1996.
12. T. Lombard et. al. (2016) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2016, Article ID 8768162, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8768162>.
13. Pazianas M. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Macrophages, <http://jnci.oxfordjournals.org/> December 28, 2010.
14. Fernández-Tresguerres, Isabel. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet)* vol.11 no.2 mar./abr. 2006. Facultad de Odontología, Universidad Complutense. Madrid.
15. Lindhe J. et. al. Clinical periodontology and implant Dentistry 4th edition. Chapter 28 Regenerative periodontal therapy pag. 650- 704. 2003.
16. López R. Fisiología Molecular Y Bioquímica De Pirofosfatasas Translocadoras De Protones. Trabajo Presentado Para Optar Al Grado De Doctor En QUÍMICA. Univeersidad De Sevilla 15 Abril De 2004.
17. Bernadette D. Asias, PharmD "Taking a break" from bisphosphonates: Is it appropriate PGY1 Pharmacy Resident Central Texas Veterans Health Care System January 13, 2012.
18. Rauthan M., Pilon M. The Mevalonate pathway in C. Elegans. *Lipids in Health and Disease* 2011, 10:243

19. Ulf M.E. Wikesjö & Knut A. Selvig. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000 1999: 19-39.
20. Dahlin C1, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. Laboratory of Oral Biology, Gothenburg University, Sweden. *Plast Reconstr Surg*. 1988 May;81(5):672-6.
21. G Murray · R Holden · W Roschlau. Experimental and Clinical Study of New Growth of Bone in a Cavity. Aug 1957 · *Plastic & Reconstructive Surgery*.
22. Hermann JS1, Buser D. Guided bone regeneration for dental implants, University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA. *Curr Opin Periodontol*. 1996;3:168-77.
23. Rüedi Th.P. · Bassett C.A.L. Repair and remodeling in Millipore-isolated defects in cortical bone. Orthopaedic Research Laboratories, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and the New York Orthopaedic Hospital, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, N.Y., USA. *Acta Anatomica* 1967;68:509–531(DOI:10.1159/000143051).
24. Karl-Erik Kahnberg. Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon® mantle leaf. Department of Oral Surgery, University of Göteborg, Göteborg, Sweden.
25. A.H. Melcher. Repair of wounds in the periodontium of the rat. Influence of periodontal ligament on osteogenesis. Faculty of Dentistry, University of Toronto, 124 Edward Street, Toronto 2, Canada.
26. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. *on. J Clin Periodontol* 1986: 13: 604-616.
27. Lane N, Armitge GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12 month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005;76:1113-1122.
28. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez -Marin FJ, Vázquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendornate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontl* 2004;75:1579-1585.
29. Maeda T, et. al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *Journal of cellular biochemistry*. Volume 92, Issue 1 June 2004 Pages 458–47.
30. Takai, Y., Sasaki, T., Matozaki, T. (2001) Small GTP-binding pro- teins. *Physiol. Rev.* **81**: 153–208.
31. Brånemark PI et. al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;16:1-132.
32. Schroeder A, Pohler O, Sutter F. Gewebsreaktion auf einTitan-Hohlzylinderimplantat mit Titan-Spritzschichto-berfl€ache. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1976: 86: 713–727.
33. Brånemark Per- Ingvar. The Osseointegration Book: From Calvarium to Calcaneus. 2005 Quintessenz Verlags-GmbH, Berlín. Chapter 3: 19-114.
34. Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: Evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1668-1678.
35. Menezes AM, Rocha FA, Chavez HV, Carvalho CB, Ribeiro RA, Brito BA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005;76:1901-1909.
36. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontl* 2007;9:70-76.
37. Veena HR, Prasat D. Evaluation of an aminobisphosphonate (alendronate) in the management of periodontal osseous defects. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14:40-45.

38. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286:1946-1949.
39. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007;9:70-76.
40. Tomas Albrektsson et. al. "Peri-Implantitis": A Complication of a Foreign Body or a Man-Made "Disease". *Facts and Fiction*. Department of Biomaterials, University of Gothenburg, Sweden. 2016.