



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

EFECTO DE ESTRÓGENOS PROGESTINAS EN LA FORMACIÓN INICIAL DE
OSTEOCLASTOS INDUCIDOS POR ESTRÉS MECÁNICO

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN ORTODONCIA

PRESENTA:

C.D. ELVIA VERÓNICA SOLÍS GUERRERO

ASESOR: MTRO. JOSÉ FRANCISCO GÓMEZ CLAVEL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS:

A mis papás, hermanos, Eric y Fer por el ejemplo, amor, apoyo... y un sinfín de motivos... Gracias!!

A mis Maestros de la Especialidad, por la paciencia y el conocimiento transmitido... Gracias!!

A mis amigos por la alegría, diversión y apoyo... Gracias!!

A Mau por el apoyo, motivación y amor incondicional... Gracias!!

**EFEECTO DE ESTRÓGENOS Y
PROGESTINAS EN LA FORMACIÓN
INICIAL DE OSTEOCLASTOS INDUCIDOS
POR ESTRÉS MECÁNICO.**

ÍNDICE

1.	Resumen.....	1
2.	Introducción.....	2
3.	Material y Métodos.....	30
4.	Resultados.....	36
5.	Discusión.....	42
6.	Referencias.....	45

R E S U M E N

El papel fisiológico de las hormonas sexuales en el metabolismo óseo y principalmente del estrógeno ha tomado relevancia en el movimiento ortodóncico. Es por ello, que el objetivo de este estudio es determinar el efecto de un anticonceptivo a base de una combinación de estrógeno y progestina en la formación inicial de osteoclastos inducida por estrés mecánico. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se utilizaron treinta ratas Wistar hembras, de 200 ± 50 gr de peso, repartidas en los tres diferentes grupos (10 a cada grupo). Al grupo A, le fue aplicada una dosis de cipionato de estradiol y medroxiprogesterona además de la fuerza aplicada por un resorte que fue colocado entre los primeros y segundos molares superiores, 48 horas antes de ser sacrificadas. Al grupo B, se le aplicó el mismo preparado hormonal, pero sin resorte. Y al grupo C se le colocó el resorte 48 horas antes de ser sacrificadas, este grupo no recibió terapia hormonal. **RESULTADOS:** El grupo que había recibido tratamiento de anticonceptivo y resorte (grupo A) presentó decremento estadísticamente significativo en la presencia de osteoclastos comparado con el grupo que solo recibió fuerza aplicada por un resorte sin tratamiento anticonceptivo (grupo C). El grupo que solo recibió terapia hormonal (grupo B) tuvo un comportamiento significativamente menor a los dos grupos anteriores. **CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que la combinación de estrógeno y progesterona utilizada en este estudio generó disminución en la formación inicial de osteoclastos, decreciendo los efectos de la resorción en el hueso alveolar.

PALABRAS CLAVE: osteoclastos, anticonceptivos, movimiento ortodóncico.

INTRODUCCIÓN

MORFOFISIOLOGÍA ÓSEA

El periodonto es el conjunto de tejidos que conforman el órgano de protección y sostén del órgano dentario. Uno de los elementos del periodonto es el hueso, el cual a través de complejos mecanismos fisiológicos y estructurales permiten a los organismos sobrevivir en el medio ambiente. Este es un tejido conectivo especializado cuya matriz extracelular contiene grandes cantidades de sales minerales que le permiten actuar como reservorio de minerales, principalmente calcio, el cual es necesario para realizar funciones tan importantes como la contracción muscular y la conducción nerviosa. Las estructuras óseas además permiten por su rigidez realizar funciones como el movimiento y la protección de estructuras vitales (el sistema nervioso central y la médula ósea, entre otras). La hidroxiapatita es la forma en la que el calcio se organiza para formar cristales y se encuentra formada por los siguientes elementos organizados en: $\text{Ca}_{10}(\text{H}_3\text{O})_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. El estrato alveolar con respecto al del resto del esqueleto

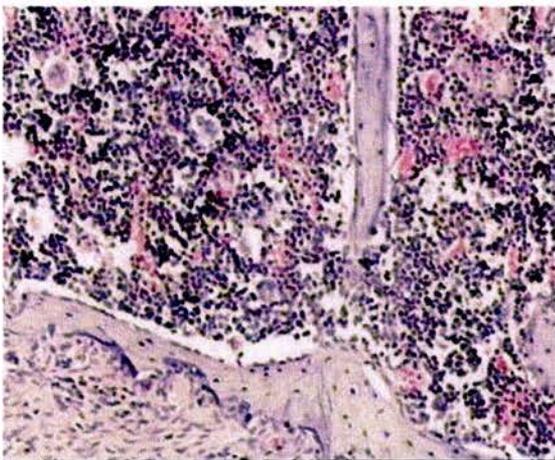


Fig. 1. Microfotografía que muestra corte histológico de médula ósea.

coincide en estructura y función, con el 60 % de elementos inorgánicos y el 20% orgánicos, así como el 20% de agua. La rigidez y resistencia se atribuyen a los minerales, en tanto que el agua confiere cierto grado de elasticidad y resistencia a las fracturas. Es un tejido altamente sensible a la presión provocando resorción; en tanto que las fuerzas

tensionales actúan como estímulo para la formación. Las principales células involucradas son: preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos, preosteoclastos y osteoclastos.^{1,2}

Los *preosteoblastos* son células de aspecto fibroblástico que se alojan en zonas adyacentes a la superficie ósea, en ciertas regiones tapizan las superficies óseas a manera de capa epitelioide de células conectadas entre sí, en otras zonas son células cuboides mononucleadas. Se originan de una célula madre del estroma medular (Unidad Formadora de Colonias de Fibroblastos CFU-F). Los *osteoblastos* son las células encargadas de la síntesis, secreción y mineralización de la matriz orgánica, secretan colágeno tipo I, proteoglicanos, proteínas de adhesión celular, osteocalcina y factores de crecimiento, además de controlar el depósito de sales minerales³. Los osteoblastos se caracterizan por poseer un retículo endoplásmico rugoso (RER) muy desarrollado con mitocondrias diseminadas en todo el citoplasma, el cual es basófilo. Son ricos en fosfatasa alcalina, poseen receptores en la membrana para la parathormona³ la cual induce la diferenciación y proliferación, así como la estimulación del factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo I (IGF-I) que a su vez estimula la proliferación de osteoblastos y sus precursores por un mecanismo autocrino; también poseen receptores para otros factores locales y para la 1,25 dihidroxicolecalciferol (Vitamina D3)³. Los osteoblastos se consideran células con diferenciación terminal, aunque algunas llegan a proliferar, en su mayoría son incapaces de sufrir más divisiones; en el desarrollo cursan por tres estadios funcionales: a) proliferación celular y síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea; b) maduración de la matriz ósea y; c) depósito de mineral. Estas células pueden permanecer en la superficie o

quedar atrapadas por la matriz que sintetizan, las células que permanecen en la superficie se aplanan y se convierten en células de revestimiento endóstico, éstas participan en el recambio óseo con ayuda de factores como la IL-6 e IL-11.²

Los *osteocitos* son células incluidas en la matriz ósea, tienen aspecto fusiforme y se encuentran comunicadas entre sí por prolongaciones tubulares del citoplasma llamados conductos calcóforos que se extienden en diversas direcciones. El lugar donde se aloja el cuerpo celular se denomina laguna osteocitaria.² La actividad metabólica de estas células es escasa, sin embargo su presencia brinda al hueso propiedades biomecánicas especiales.

Los *preosteoclastos* son células mononucleares adheridas a las superficies óseas, cuando se fusionan por efecto de moléculas de adhesión como las caderinas,² originan a los osteoclastos. Los preosteoclastos provenientes de la médula ósea pueden generar osteoclastos capaces de remodelar hueso esponjoso o bien pasar al torrente sanguíneo, para retornar después al microambiente óseo por diapédesis a través de la adhesión a células endoteliales. Esta adhesión se lleva a cabo en la membrana a través de la proteína llamada anexina II.^{2,3} Kahn & Malone⁴ coinciden en que la diseminación de los precursores de osteoclastos se lleva a cabo por vía del sistema vascular sanguíneo. Se supone que los progenitores de los osteoclastos son reclutados en los sitios de resorción por medio de quimiotaxis.

Los *osteoclastos* son células cuyo origen viene siendo controversial, De Grooth⁵ hace una breve lista de autores que han abordado el origen de los osteoclastos, comenzando con Kölliker (1873) quien es el primero en describirlos. Hasta años recientes se creía que todas las células óseas se originaban de una misma línea

progenitora. La primera evidencia de esta teoría proviene de la observación de que algunas células reticulares o células mesenquimatosas que pueden transformarse en osteoblastos y osteoclastos;⁶ adicionalmente, la posición que ocupan estas células en diferentes grados de diferenciación sobre las superficies óseas sugiere un linaje directo. Los estudios autorradiográficos realizados por Kember⁷ y Young,⁸ seguidos por el marcaje de los núcleos con timidita tritiada (H^3) en el microambiente óseo durante la osificación endocondral, muestran la presencia inicial de este radioisótopo en las células mesenquimatosas locales apareciendo, después de un corto tiempo, en los osteoblastos y más tarde en los osteoclastos. Young interpreta estos datos considerando que los osteoblastos y los osteoclastos se originan de la misma célula a la que denomina célula osteoprogenitora, la célula que los primeros morfólogos dieron el nombre de reticular o mesenquimatoso.⁷ La interpretación de estos estudios llevan más tarde a sugerir que los osteoclastos provienen directamente de los osteoblastos y viceversa (Tonna 1961).⁹ Más tarde Tonna concluye que los osteoclastos se originaban de la fusión de osteoblastos, los cuales bajo ciertas condiciones pueden incluso disociarse hacia células mononucleares capaces de repoblar la reserva de células osteoprogenitoras. Esta teoría asume una interconvertibilidad de las células óseas.¹⁰

Algunas evidencias que relacionan el origen de los osteoclastos con sitios extraóseos se desprendieron de las observaciones tempranas de Jordan,¹¹ quien observa que los nuevos osteoclastos se formaban en la superficies endósticas en ranas esplenectomizadas, este hecho se asocia con el surgimiento de células formadas por la fusión de hemoblastos; la evidencia más actual proviene de experimentos

parabióticos realizados por Walter,¹² donde tiene lugar una restauración exitosa de la capacidad inductiva de resorción ósea en ratas osteopetróticas. Fischman y col.¹³ proponen que los leucocitos marcados con timidina tritiada, probablemente monocitos, migran desde la circulación hasta las áreas donde es requerida la resorción, para terminar fusionándose entre sí formando osteoclastos.

En la actualidad sabemos que los osteoclastos se forman de células que provienen de la médula ósea, recordemos las tres escuelas que hablan del origen de los osteoclastos, la primera y más vieja teoría postula que los osteoclastos se forman directamente de la fusión de monocitos y/o macrófagos. La segunda propone que los monocitos/ macrófagos y osteoclastos comparten un progenitor común tal como el monoblasto o promonocito y; la tercera, la más reciente de las teorías proponen que la línea de los osteoclastos está completamente separada de la de los monocitos/macrófagos.¹⁴

Actualmente se conoce que los osteoclastos, los macrófagos y los granulocitos podrían compartir un progenitor común, que pertenece al linaje monocítico,

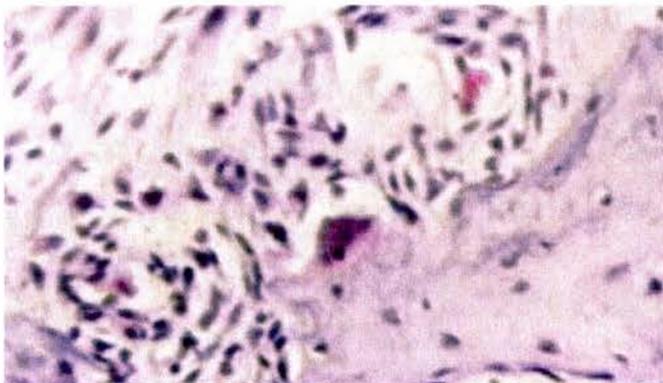


Fig. 2. Microfotografía de un osteoclasto y la correspondiente laguna de resorción en espícula ósea.

y que los factores estimuladores de colonias regulan la formación de osteoclastos y de otras células. Hormonas osteotrópicas como la hormona paratiroidea y la 1,25 dihidroxicolecalciferol actúan indirectamente a través de células

osteogénicas en la maduración de osteoclastos, aunque también pueden actuar de

manera directa en distintas etapas de las células progenitoras.² Los osteoclastos son células con abundantes núcleos, donde el citoplasma a diferencia de los osteoblastos es acidófilo, rico en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP). Se encuentran sobre las superficies óseas en grupos poco numerosos; derivan de la célula madre hematopoyética a través de células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM). Este mecanismo es activado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Cuando los osteoclastos entran en contacto con la matriz ósea la membrana forma pliegues aplanados hacia ambos lados, los cuales se adhieren más íntimamente a la matriz, simulando el efecto de una ventosa. El citoplasma adyacente a esta zona aplanada no contiene organelos (zona clara), sólo se pueden encontrar filamentos de actina³ que probablemente le permitan movimiento para continuar con el proceso de resorción en otra zona, moviendo así el dominio osteoclástico. El mecanismo de acción de estas células se explica del siguiente modo: inicialmente, se solubiliza el mineral por medio de la acidificación del entorno llegando a un pH de 4 a través de la liberación de iones H^+ , éste es el producto final de la reacción producida entre el bióxido de carbono y agua; esta reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica tipo II. Una vez que se elimina el mineral de la matriz es expulsado y digerido por enzimas proteolíticas de origen lisosómico.² Cabe mencionar que los osteoclastos no eliminan tejido colágeno hialinizado, ya que sólo son capaces de degradar fibras de este tipo en hueso. Posteriormente el osteoclasto, al haber finalizado su función, desarrolla un proceso de apoptosis. Sus restos serán eliminados por macrófagos, proceso en el que parece estar involucrado el factor de crecimiento tumoral β (TGF- β).¹

La *matriz ósea* es la responsable de brindarle al hueso magníficas propiedades biomecánicas, las fibras de colágeno le infieren flexibilidad y resistencia a la tensión, mientras que los minerales brindan la dureza, rigidez y resistencia a la compresión. La matriz engloba dos elementos básicos, uno orgánico y el otro inorgánico; el componente orgánico está integrado en su mayoría por Colágeno tipo I (85-90%), mientras que el resto (10-15%) lo componen proteoglicanos, proteínas de adhesión celular y factores de crecimiento. El acomodo de las fibras de colágeno varía de acuerdo al grado de madurez del hueso, por ejemplo en el hueso maduro las fibras se ubican en forma paralela y, por el contrario, en el hueso inmaduro se observan fibras de manera desorganizada. El componente inorgánico del hueso está formado por fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita.²

Roberts,¹⁵ propone que el tejido óseo dependiendo de su estructura, puede ser dividido en los siguientes tipos: a) *Hueso entretejido*. Incluye un estrato débil, desorganizado y poco mineralizado, ya que constituye un relleno rápido de los defectos óseos, para dar continuidad a fracturas, osteotomías y como refuerzo para el hueso debilitado por traumatismos, cirugía u ortodoncia. En condiciones normales no es frecuente encontrarlo. Este tipo de hueso llega a ser compactado hasta formar hueso laminillar o es rápidamente resorbido si recibe cargas en forma prematura. b) *Hueso laminillar*. Es altamente organizado y mineralizado, se encuentra formando casi la totalidad del esqueleto adulto y la resistencia va en función del contenido mineral, así mismo exige varios meses de formación. c) *Hueso compuesto*. Se constituye por depósitos de hueso laminillar con hueso entretejido, este forma la etapa intermedia que es la más importante durante la respuesta del movimiento ortodóncico y se extiende

hasta la fase de retención. En el tratamiento quirúrgico persiste hasta el periodo posoperatorio. d) *Hueso fasciculado*. Es una variedad del tipo laminillar adaptado para la fijación de tendones y ligamentos en todo el cuerpo.

Es de gran importancia recordar que existe una relación directa entre la mineralización y la resistencia ósea, en especial durante la actividad ortodóncica diaria.

En lo relativo al concepto de crecimiento refiere al aumento de tamaño en las dimensiones de un órgano. Este concepto se encuentra ligado al término *desarrollo* que involucra un alto grado de organización y complejidad, como describe Proffit.¹⁶ El crecimiento óseo responde a mecanismos genéticos, de función y de ambiente. Por otro lado, también depende de factores sistémicos y locales que influyen en los mecanismos de modelación y remodelación. La *modelación* comprende sitios independientes de resorción y aposición que cambian la forma (configuración y/o tamaño) del hueso; es un proceso dominante del crecimiento facial de y a la adaptación a cargas aplicadas, como fuerzas extraorales, aparatología funcional o disyunción palatina. La *remodelación* es una secuencia específica de acontecimientos de resorción y formación acoplados, para reemplazar hueso existente (Daskalogiannakis J y cols. Glossary of orthodontic terms. Quintessence Dentaurum FMO. 1997). En humanos el ciclo completo de recambio celular óseo involucra aproximadamente 17 semanas. Tanto el remodelado como el modelado son controlados por una interacción de estímulos mecánicos y metabólicos. La modelación está en su mayoría influida por un control biomecánico con intervención secundaria de hormonas, agentes metabólicos, factores de crecimiento (como el Factor transformador β de crecimiento TGF- β) y prostaglandinas.¹⁵ La teoría "mecanostática" de Frost¹⁷

explica la influencia mecánica en el control del modelado óseo. Martin y Burr¹⁵ aclaran la teoría mecanostática explicando la adaptabilidad del hueso en función proporcional a la carga mecánica. El estímulo se mide en unidades de *microesfuerzo* ($\mu\epsilon$), donde $\mu\epsilon = 1 \times 10^{-6}$ (una millonésima) de deformación de un segmento lineal dado. **Fig. 3**

Fig. 3. Factores de control para el modelado óseo. ¹⁵

MECÁNICOS	UNIDADES DE $\mu\epsilon$ (porcentaje de deformación $\times 10^{-4}$)
Atrofia por desuso	<200
Conservación del hueso	200-2500
Hipertrofia fisiológica	2500-4000
Sobrecarga patológica	>4000

EFECTO DE LAS HORMONAS EN EL METABOLISMO ÓSEO

En lo que se refiere a la influencia metabólica, las principales hormonas participantes en el control del modelado ósea son la parathormona y la calcitonina en lo que se refiere al metabolismo, y relacionada con el crecimiento la somatotrofina es la más importante. Todas éstas se ligan a receptores de la membrana celular y pueden ser introducidas al citoplasma por el complejo receptor; la vitamina D la testosterona y los estrógenos (esteroides sexuales) al ser liposolubles atraviesan la membrana plasmática para ligarse a receptores del núcleo.¹⁵

La hormona paratiroidea incrementa la resorción e inhibe la formación de osteoblastos, por lo que el Ca^+ en plasma aumenta y el fosfato disminuye; adicionalmente se eleva la formación de 1, 25 vitamina D incrementando en forma conjunta la absorción de calcio en el intestino.¹⁸

La PTH ejerce un estímulo metabólico^{19,20,21,22} bien reconocido que induce el reclutamiento de preosteoclastos desde la corriente sanguínea.²³ En estudios más recientes se sabe que esta hormona activa los osteoclastos maduros para participar en la resorción ósea, así mismo parece actuar en diversos puntos del linaje osteoclástico.³ La hormona paratiroidea responde al estímulo mecánico por debajo de las 1000 unidades de $\mu\epsilon$ aumentando el recambio celular; cuando rebasa las 2000 unidades de $\mu\epsilon$ la respuesta tiende a recaer. Se ha demostrado que la tasa de remodelación del estrato alveolar es alta, comparada con la producida en otras partes del esqueleto.¹⁵

En el hígado¹⁸ la vitamina D3 cambia a 25-hidroxicolecalciferol el cual en el riñón se metaboliza en el compuesto más activo denominado 1,25dihidroxicolecalciferol, que también recibe el nombre de calcitriol o 1,25 vitamina D. Este metabolito viaja en el torrente sanguíneo actuando sobre el intestino y el hueso para aumentar las concentraciones de calcio y fosfato. En el intestino y en algunas otras estructuras como hueso, cerebro y riñones se encuentran proteínas captadoras de Ca^+ que son inducidas por la 1,25 vitamina D. La formación de esta vitamina es facilitada por la hormona paratiroidea y trabaja de manera conjunta para mantener el equilibrio sérico de Ca^+ . La vitamina D incrementa el número y la actividad de los osteoclastos aumentando el tamaño de la zona que se adhiere a la superficie ósea (*ruffled-border*). Se sabe que los osteoclastos maduros no tienen receptores de núcleo a esta hormona, sin embargo

actúa estimulando la fusión o diferenciación en células progenitoras adecuadas para formar osteoclastos.³ Cross y col. refieren que la absorción de Ca^+ no sólo depende de la presencia de Vitamina D, sino que puede ser efecto directo del estrógeno en el intestino.²⁴

La calcitonina es la hormona que reduce el calcio y fósforo circulantes, inhibiendo así la resorción ósea^{3,18,25} los receptores de esta hormona se encuentran en hueso y riñones, su acción es debida a la inhibición de la permeabilidad al Ca^+ en los osteoclastos y osteoblastos. Incrementa asimismo la excreción de Ca^+ por la orina.¹⁸ La calcitonina es el único receptor relacionado directamente con la homeostasis del calcio y la adaptación ósea.¹⁵ Otros estudios han demostrado que la calcitonina inhibe la formación de nuevos osteoclastos y puede causar la disgregación de osteoclastos multinucleados a células mononucleadas.³

La somatotrofina, es la hormona encargada de incrementar la excreción del calcio en la orina, por otro lado aumenta la absorción intestinal de Ca^+ dando como resultado un equilibrio positivo de este elemento.¹⁸

Las hormonas sexuales esteroides ejercen un papel importante en la integridad del esqueleto, especialmente en el hueso alveolar. Los andrógenos (testosterona) como hormonas predominantemente masculinas aumentan y conservan la masa musculoesquelética. El efecto hipertrófico primario de los andrógenos consiste en un aumento de la masa muscular, mientras que el anabólico en el hueso se relaciona con una respuesta biomecánica secundaria a cargas mayores generadas por el aumento de la masa muscular. Los estrógenos (hormonas femeninas principalmente) tienen efecto directo sobre el hueso, conservan el calcio del esqueleto al suprimir la

frecuencia de activación del remodelado óseo.^{3,26} Algunos autores ^{27,28} coinciden en el acontecimiento de un efecto sinérgico de los estrógenos con bajas dosis de PTH incrementando la masa ósea, en estudios realizados en animales. El estradiol, al ser un estrógeno, también se ha demostrado que genera efectos sobre el metabolismo del componente mineral del hueso.²⁹ Los estrógenos son responsables de cambios fisiológicos notables en la mujer en fases específicas de la vida, comenzando desde la pubertad. Ejerce acciones biológicas con repercusión en la cavidad bucal; estos sucesos han sido investigados desde hace varias décadas, por autores como Lundgren³⁰, Pack y col.,³¹ entre otros. Existen estudios que han demostrado el efecto de los estrógenos en la patología periodontal, ligado principalmente a la acción sobre mediadores de la inflamación y en especial sobre las prostaglandinas.^{32,17}

Entre los efectos del estrógeno sobre el periodonto ¹⁷ encontramos que:

1. Inhibe la quimiotaxis de polimorfonucleares
2. Estimula la fagocitosis en los polimorfonucleares
3. Suprime la producción de leucocitos
4. Reduce las células T mediadoras de la inflamación
5. Incrementa la cantidad de placa dentobacteriana sin aumentar la inflamación gingival (debido a que se inhibe la producción de prostaglandinas).

Se han encontrado receptores de estrógenos en células afines a los osteoblastos, esta propiedad brinda un mecanismo que influye directamente al hueso y al periodonto en general. Estos receptores también se encuentran en fibroblastos del periostio ³³ y del ligamento periodontal. El efecto directo del estrógeno sobre los osteoclastos es mediado por receptores específicos encontrados en células del linaje

osteoblástico³⁴ y osteoclástico,³⁵ esto conlleva a un incremento en la expresión de factores de crecimiento y de citocinas. Lo anterior sugiere que el estrógeno podría funcionar como un mediador local de la función osteoblástica.³ Wronski y col.³⁶ demuestran que el tratamiento a base de estrógenos provee de completa protección contra el desarrollo de osteopenia en ratas ovariectomizadas, donde se atribuye tal efecto a la supresión del recambio óseo. Estos hallazgos sugieren que el estrógeno protege contra la pérdida ósea cuando ocurre la menopausia.^{37,38}

Por el contrario, la deficiencia de estrógenos acelera la resorción de hueso alveolar,³⁹ aunado a un incremento en el riesgo de la pérdida dentaria; estos problemas se observan principalmente en mujeres mayores. Autores como Tanaka,⁴⁰ afirman que la deficiencia de estrógeno causa un decremento significativo de la masa ósea en el séptum interradicular en el primer molar de ratas ovariectomizadas. Probablemente, dicha pérdida ósea se deba a la acción de la IL-6 e IL-1, y en general a la acción de las citocinas aumentadas en el hueso medular y el surco gingival, después de la menopausia; éstos últimos estimulan la resorción ósea cuando se presenta una disminución de los estrógenos. Otro dato interesante reportado por este autor, refiere un incremento en el número de osteoclastos en el hueso alveolar después de la ovariectomía. Con respecto al movimiento ortodóncico, la deficiencia de estrógenos causa un movimiento significativamente más rápido, éste puede deberse al incremento del recambio en el hueso alveolar.⁴¹ Cuando no existe terapia de reemplazo de estrógenos en el periodo posmenopáusico pueden presentarse patologías como aumento del sangrado gingival, disminución en la densidad del hueso alveolar y pérdida dentaria, en personas con antecedentes de periodontitis.⁴² Durante la menopausia el

aumento en la activación del remodelado se asocia a un balance levemente negativo del calcio y un aumento sustancial en la tasa de renovación que puede resultar en una pérdida ósea rápida conducente a la osteoporosis sintomática.⁴³ Roberts¹⁵ define el concepto de osteoporosis como el nombre genérico para indicar una disminución de la densidad ósea. Los hallazgos sugieren que los estrógenos protegen al esqueleto femenino de la pérdida ósea durante los años de juventud, en el caso de mujeres anoréxicas están predispuestas a sufrir osteoporosis en etapas posteriores de la vida.⁴⁴

La progesterona y las sustancias que emulan su acción (progestágenos o progestinas. Hormonas básicamente femeninas) participan activamente en el recambio óseo,⁴⁵ ya que actúan en el proceso de resorción y principalmente en la formación de hueso. Esta acción es realizada a través de receptores de osteoblastos por lo que también ejerce efecto sobre el periodonto¹⁷ como:

1. incrementa la producción de prostaglandinas
2. altera la síntesis de colágeno
3. altera el metabolismo de fibroblastos en el ligamento periodontal
4. incrementa la permeabilidad vascular
5. incrementa el número de leucocitos polimorfonucleares

El papel de la progesterona en el recambio óseo ha sido menos discutido, sin embargo se sabe que actúa de modo sinérgico con los estrógenos al mantener un equilibrio fisiológico.

MOVIMIENTO ORTODÓNCICO

El periodonto es la estructura que protagoniza el movimiento ortodóncico; para que se produzcan movimiento es necesario la acción de osteoclastos y de osteoblastos que inicien la resorción y formación respectivamente, activando cambios en las propiedades biomecánicas del ligamento periodontal así como en la altura del hueso.⁴⁶

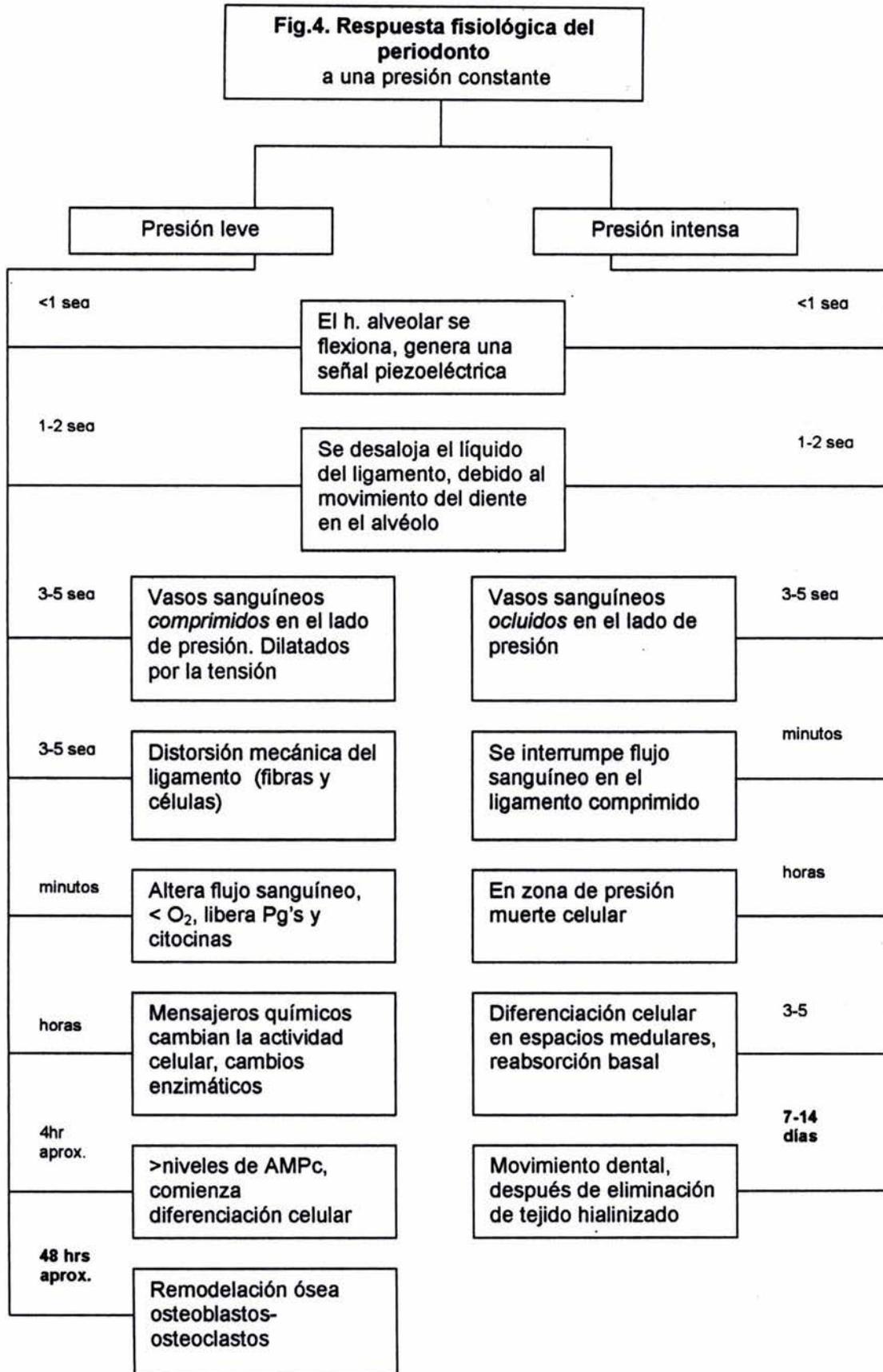
El ligamento periodontal sufre compresión, a continuación el hueso altera su estructura y es remplazado por hueso inmaduro como coinciden varios autores^{47,48,49} también coinciden en que existen fases en el movimiento dental. La primera de ellas consiste en un movimiento instantáneo, el cual ocurre en la primera semana después de iniciado el estímulo mecánico, este movimiento se genera por efecto del desplazamiento del ligamento periodontal, la respuesta varía según la fuerza aplicada y las condiciones periodontales. La segunda fase es un movimiento retardado, que se presenta en la segunda o tercera semana después de iniciado el movimiento, y por último la tercera fase consiste en un incremento en el movimiento debido a la resorción y aposición ósea, involucrando los mecanismos de adaptación, entre los que encontramos el remodelado.

La respuesta del tejido óseo a fuerzas que se aplican en la superficie depende de las propiedades biomecánicas del hueso, así como del tipo de fuerza aplicada. Existen varias teorías a cerca del movimiento dental: Una de ellas es la Teoría de la presión-tensión,¹⁶ vinculada a respuestas bioquímicas a una fuerza aplicada, la teoría explica el movimiento comenzando con cambios producidos en el diámetro de los vasos sanguíneos, teniendo como resultados alteraciones de flujo, mismos que generan cambios químicos instantáneos, uno de ellos es el nivel de oxígeno el cual disminuye

en la zona comprimida, en el lado de tensión podría verse aumentado el oxígeno lo que también generaría cambios, estimulando en ambos lados la formación y liberación de mensajeros químicos que iniciarán la actividad celular y subsiguiente remodelación del hueso alveolar y movimiento dental. Dependiendo de la presión que se ejerza sobre un diente la secuencia de acontecimientos es diferente, cuando se trata de una fuerza ligera o intensa.

En la **Fig. 4** se muestran cronológicamente los fenómenos producidos durante el movimiento ortodóncico, cuando se encuentran bajo la presión constante de dos diferentes fuerzas (leve e intensa).

En las últimas décadas se ha dado importancia al papel de los segundos mensajeros en el movimiento ortodóncico; se ha demostrado que los niveles de prostaglandinas⁵⁰ aumentan en el ligamento periodontal poco tiempo después de aplicada la presión (prostaglandina E: importante mediador de la respuesta celular), llegando a considerar que las prostaglandinas podrían ser una respuesta primaria a la presión.⁵¹ Además de no olvidar la presencia de mensajeros como las citocinas^{3,52} o los productos de la movilización de fosfolípidos de la membrana. La presencia de la prostaglandina E estimula la actividad osteoclástica y osteoblástica indispensable en el movimiento dental.^{49,50} Una vez que se presentan los primeros osteoclastos se iniciará la resorción de tejido óseo adyacente, eliminando hueso mediante resorción directa o frontal, sin producirse movimiento considerable, mientras que un poco después la presencia de osteoblastos, provenientes de células progenitoras del ligamento periodontal, comenzarán la formación de hueso en el lado de tensión



iniciando así, el proceso de remodelado óseo en el lado de presión. Los acontecimientos anteriores se desarrollan en presencia de presión-tensión leve. Cuando la fuerza es intensa, la resorción será indirecta o basal.¹⁶

La Teoría Bioeléctrica, atribuida a cambios en el metabolismo óseo producidos por las señales eléctricas que se generan en el hueso cuando se deforma o flexiona. Se pensaba que las señales eléctricas que podrían iniciar el movimiento dental era de tipo piezoeléctrico, basado en el fenómeno que sufren algunas sustancias cristalinas al experimentar deformación en la estructura cristalina, generando así un flujo de corriente eléctrica. Últimamente se ha dado mayor importancia al potencial bioeléctrico¹⁶ basado en que las células metabólicamente activas del hueso producen cargas eléctricamente negativas proporcionales a su actividad, cuando están inactivas suelen ser casi neutras. Por lo que se puede activar células por cargas externas, ya que actúan a nivel de membrana celular, modificando la permeabilidad y afectando al movimiento dental.

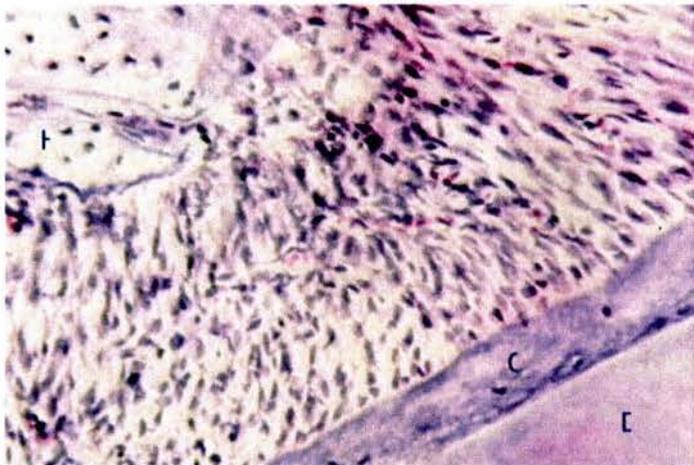


Fig.5. Microfotografía de un corte histológico de hueso alveolar, que muestra la zona de presión, durante el movimiento. H, hueso. C, cemento. D, dentina.

En la actualidad se ha atribuido la respuesta celular durante el movimiento ortodóncico a la deformación que provoca el estímulo mecánico en el citoesqueleto, generando una respuesta bioquímica en el medio.⁵² Los procesos por los que se puede llevar al cabo el movimiento dental son a través de la resorción directa o frontal (fuerzas ligeras) y resorción indirecta o basal (fuerzas pesadas) donde se produce hialinización⁵³ (fenómeno donde hay desaparición de células con cambios en la sustancia intercelular). Es muy difícil generar exclusivamente zonas de resorción frontal, aún, cuando la fuerza aplicada haya sido ligera, por lo general la resorción se lleva a cabo en dos periodos, el primario, se refiere al proceso de hialinización o zonas de resorción indirecta, y el periodo secundario que se presenta cuando el tejido hialinizado ya ha sido eliminado.

La hialinización es causada por la forma y el contorno de la superficie ósea, esto es, si existen espacios abiertos en la estructura ósea probablemente el periodo de hialinización sea corto. El tiempo promedio en los humanos será de 2 a 3 semanas. En este proceso, el cual es llevado a cabo por enzimas, se pueden observar núcleos pequeños o ausentes (picnosis), como resultado de la destrucción celular y el daño de los capilares se produce una reacción inflamatoria leve, con presencia de macrófagos que juegan un papel importante en la remoción de tejido hialinizado^{54,55} y en ocasiones los fibroblastos también actúan como células fagocíticas, el proceso es seguido por la producción de nuevos tejidos.

Los cambios que se producen en las zonas hialinizadas son, compresión gradual de fibras periodontales (comienza el proceso de picnosis); inicia la formación de osteoclastos en un periodo de **20 a 30 horas**, presencia gradual de células nuevas en

áreas que ya han sido liberadas de presión por resorción indirecta. En el lado de tensión comienza la acción formativa, aumenta el número de fibroblastos y osteoblastos (división mitótica) aproximadamente a las **30-40 horas** de iniciado el movimiento. El depósito de hueso osteoide, generalmente corresponde al tiempo del periodo secundario.⁵³

El movimiento dental, en los últimos años, es observado con más profundidad, en la actualidad se sabe que las células responden a señales de otras células o alteraciones en el medio que las rodea, ya sea por señalización endocrina (torrente sanguíneo), paracrina (mediador local) o autocrina (sustancias que la misma célula produce). Las hormonas pueden unirse a receptores intracelulares (principalmente hidrofobas, como los esteroides) o de la superficie celular; activando a segundos mensajeros como AMPc, GMPc, mismos que participan como mediadores de estímulos externos sobre las células óseas.^{53,56,57} Mientras que Somjen y Col.⁵⁸ afirman que la síntesis de AMPc coincidente con el estiramiento de las células depende de las prostaglandinas. La otra forma en que señales extracelulares se conviertan en intracelulares se lleva a cabo a través de los receptores de superficie, los cuales abren o cierran los canales iónicos, permitiendo cambios en el interior. La entrada de iones calcio actúa también como segundo mensajero. Lo anterior desencadenará la reacción celular requerida a través de enzimas o proteínas no enzimáticas.

Los niveles inmunes también se activan como respuesta al estrés ortodóncico, a partir de las áreas de vasodilatación pronunciada en zonas de tensión y en la periferia de las de compresión del ligamento periodontal. Este hecho, permite la migración de

macrófagos, linfocitos, proteínas y líquido hacia el espacio extracelular, estas células de carácter inflamatorio así como fibroblastos y osteoblastos producen citocinas como la IL-1 α y IL-1 β que a su vez atraen leucocitos, estimulan la proliferación de fibroblastos y aumentan la resorción ósea, se activa el Factor de Necrosis Tumoral que desencadenará la producción de IL-1 por los monocitos; estimula la producción de PGE₂, colagenasa y aumenta el número de osteoclastos. Los osteoclastos que inicialmente arriban pueden derivar de células locales, mientras que los que posteriormente llegarán proceden de zonas alejadas y lo hacen a través del flujo sanguíneo.⁵⁹

Pero como no todo es destrucción también se necesita reparar los tejidos y esto se realiza a través de los linfocitos quienes producen Interferón gamma (γ IFN), que inhibe la resorción.

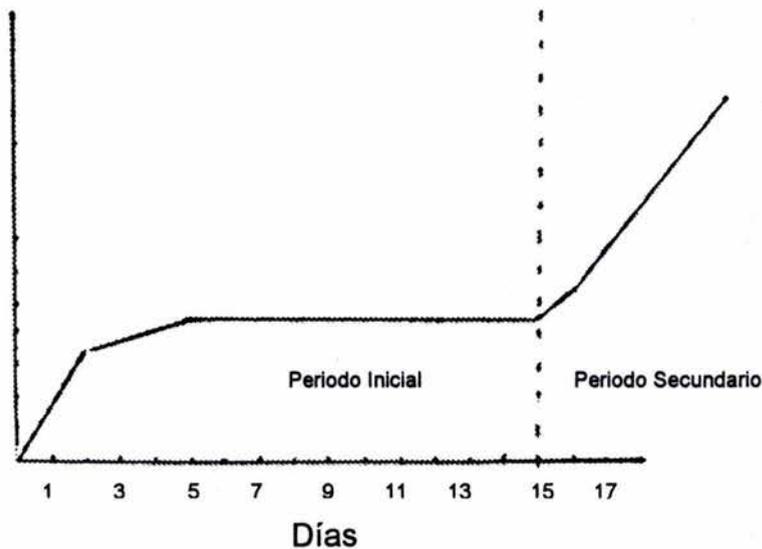


Fig.6. Gráfico que muestra el periodo inicial, que ocurre en los primeros 15 días después de iniciado el movimiento; el periodo secundario se presenta a partir del día 15, donde el movimiento se incrementa.

ANTICONCEPTIVOS

La contracepción hormonal es la utilización de hormonas naturales, semisintéticas o sintéticas para prevenir el embarazo de forma temporal y reversible. Desde las décadas de los 30's y 40's se comenzaban a utilizar, pero varias décadas después se lograron avances científicos con una larga experimentación clínica humana controlada, donde con mínimas dosis así como mínimos efectos secundarios aseguraran una contracepción.

Los anticonceptivos inducen a una condición hormonal simulando un estado de embarazo, este es el mecanismo por el que trabajan dichos fármacos, igualando el nivel de hormonas gestacionales. Consiste en administrar estrógenos más un agente progestacional para evitar la ovulación ya que se suprime la secreción de ambas gonadotropinas.⁶⁰ Además, la progestina vuelve al moco más espeso impidiendo el paso de los espermatozoides y la implantación. En otras palabras, la administración de una fuerte dosis de estrógenos durante los primeros días del ciclo disminuye la sensibilidad hipofisiaria a la hormona luteinizante (HL), anulándose la descarga ovulatoria de la HL. Los progestágenos presentan un efecto anovulatorio mediante un retrocontrol negativo sobre las hormonas gonadostimulantes FSH y HL, y el estrógeno aumenta además la potencia anovulatoria del progestágeno, ya que dicho estrógeno incrementa la concentración de receptores intracelulares para los progestágenos. Sobre el endometrio, los anticonceptivos generan una inactividad funcional, dificultando la posibilidad de implantación. En las trompas de falopio alteran la fisiología músculo-epitelial por lo que impide el ovotransporte.⁶¹

Se sabe que el número de mujeres que en la actualidad se encuentran utilizando píldora o algún tipo de anticonceptivo está en aumento, y siendo en nuestra clínica más frecuente la atención a mujeres adultas jóvenes es importante conocer un poco más a cerca de estos fármacos.

En la inyección mensual anticonceptiva se utilizan progestinas sintéticas como el acetato de medroxiprogesterona (MPA), por lo regular acompañado de estrógenos como el cipionato de estradiol. En esta investigación se utilizaron los compuestos anteriores el producto lleva el nombre comercial Cyclofémina^R y sus características son:⁶²

- | | | |
|----|-------------------------------------|------------|
| 1. | Acetato de medroxiprogesterona DMPA | 25mg |
| 2. | Cipionato de Estradiol | Cip E2 5mg |

Ampolleta con .5ml de suspensión.

No tiene actividad androgénica significativa como aumento de peso, acné, riesgo reducido de sistema cardiovascular. No hay modificación significativa sobre la prolactina.



Fig. 7. Anticonceptivo a base de Medroxiprogesterona y Estradiol.

La DMPA es una progestina eficaz y altamente selectivo; de características farmacológicas semejantes a la progesterona natural. Es 10 veces más potente que ésta. No es transportada por la SHBG (Globulina fijadora de hormonas sexuales) uniéndose con baja afinidad a la albúmina. *Las concentraciones máximas se*

alcanzan a los 3-6 días. La DMPA se metaboliza en hígado por hidroxilación de la

molécula, conjugación y eliminación por orina y heces. La actividad farmacológica principal del cipionato de estradiol proviene del compuesto primario 17- β estradiol después de ser hidrolizado por el hígado. El Cip-E2 se absorbe progresivamente y las concentraciones máximas de E2 se alcanzan en 2- 3 días después. El estradiol se metaboliza en hígado y se elimina por orina y heces. La primera dosis se aplica de 1-5 días después de comenzado el ciclo menstrual. Y la segunda dosis en el día 30 \pm 3 días.⁶²

En el embarazo, se encuentran en aumento hormonas como progesterona y estrógenos, el mismo fenómeno ocurre cuando se utilizan anticonceptivos, dichas hormonas pueden contribuir a alteraciones a nivel periodontal como son granuloma del embarazo, periodontitis, aumento de exudado gingival, alvéolo seco post-extracción, carie, que pueden deberse a un incremento en la síntesis de prostaglandinas (PGE₂).²⁹ En la mayoría de estas patologías el factor común es la higiene no adecuada, aunado a la alteración del sistema inmune.

CONDUCTA SEXUAL EN ANIMALES DE LABORATORIO.

Es de tipo cíclico, la mayor parte del tiempo la hembra evita al macho pero cuando ocurre determinada fase del ciclo el comportamiento cambia de manera radical buscando el apareamiento. Estos cortos periodos de *estro* son característicos en el ciclo sexual de especies de mamíferos¹⁸ que no menstrúan, se denomina ciclo estral (Se llama así por el periodo de "calor" o *estro* que ocurre al momento de la ovulación). Bajo la influencia de hormonas como el estrógeno, el epitelio vaginal sufre cornificación, identificándose células epiteliales cornificadas. En el caso de la progesterona la vagina secreta moco denso y el epitelio prolifera y se infiltra con leucocitos. A pesar de que

entre humanos y mamíferos no primates la ovulación es diferente, existen acontecimientos endocrinos subyacentes que en esencia son los mismos, por lo que permite cierta comparación entre las especies.

El estro es un ciclo muy corto de duración entre 4 y 5 días. Bajo la influencia de estrógeno y progesterona, el epitelio vaginal sufre cornificación; la vagina secreta



Fig. 8. Proestro, obsérvense abundantes células nucleadas epiteliales.⁶³

moco denso mientras que el epitelio prolifera y se infiltra con leucocitos. PROESTRO: La duración es de 1 día; en la mañana los niveles de estrógenos en el plasma alcanzan el pico más alto, lo cual estimula la LH y a la FSH. La producción de gonadotropinas ocurre en la tarde de este ciclo y es seguido rápidamente por una producción elevada de progesterona. Son producidas células nucleadas epiteliales.⁶³

ESTRO: La duración es de 9-15 hrs. La ovulación ocurre pocas horas después de la medianoche del proestro. Muchos folículos maduran simultáneamente, ocurriendo ovulaciones múltiples la presencia de las células cornificadas del

ESTRO: La duración es de 9-15 hrs. La ovulación ocurre pocas horas después de la medianoche del proestro. Muchos folículos maduran simultáneamente, ocurriendo ovulaciones múltiples la presencia de las células cornificadas del



Fig. 9. Estro, obsérvense abundantes células cornificadas.⁶³

METAESTRO: La duración es de 1-2 días. La ovulación ocurre pocas horas después de la medianoche del estrus. Muchos folículos maduran simultáneamente, ocurriendo ovulaciones múltiples la presencia de las células cornificadas del

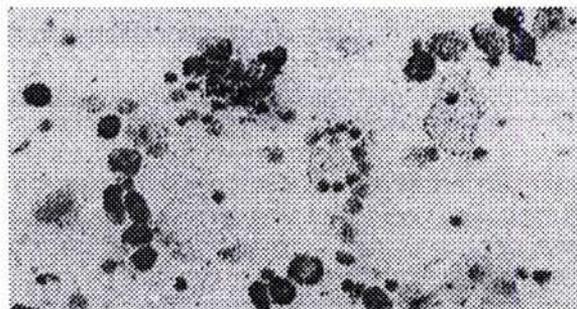


Fig. 10. Metaestro, se observan leucocitos y algunas células cornificadas.⁶³

proestro es manifiesta en la secreción vaginal del estro.

METAESTRO: Periodo corto de transición. Aparecen algunas células cornificadas y leucocitos en la secreción vaginal

DIESTRO: Algunos autores dividen esta etapa en dos, pero debido a que ocurren en un corto tiempo y las características son semejantes se resumen en una sola.

DIESTRO I Y DIESTRO II: Ocorre en el 3° y 4° día en este momento la secreción vaginal se caracteriza por ausencia de

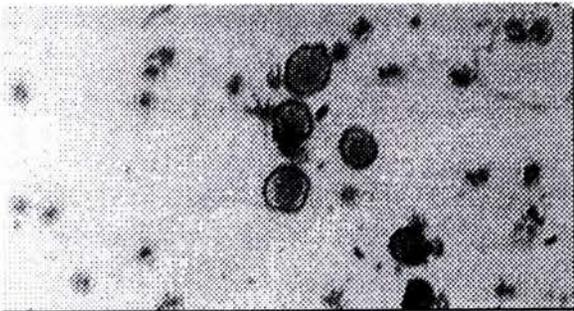


Fig. 11. Diestro, obsérvense abundantes leucocitos.⁶³

vaginal se caracteriza por ausencia de células cornificadas, predominando leucocitos y algunas células nucleadas epiteliales; la función secretoria es mínima del cuerpo lúteo ligero incremento de progesterona en el plasma.⁶³

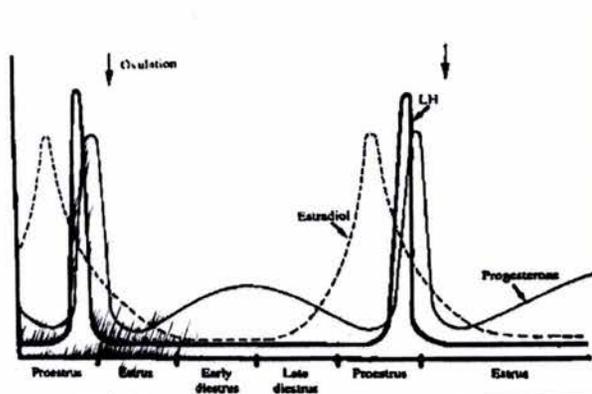


Fig. 12. Cambios hormonales en el ciclo del estro.⁶³

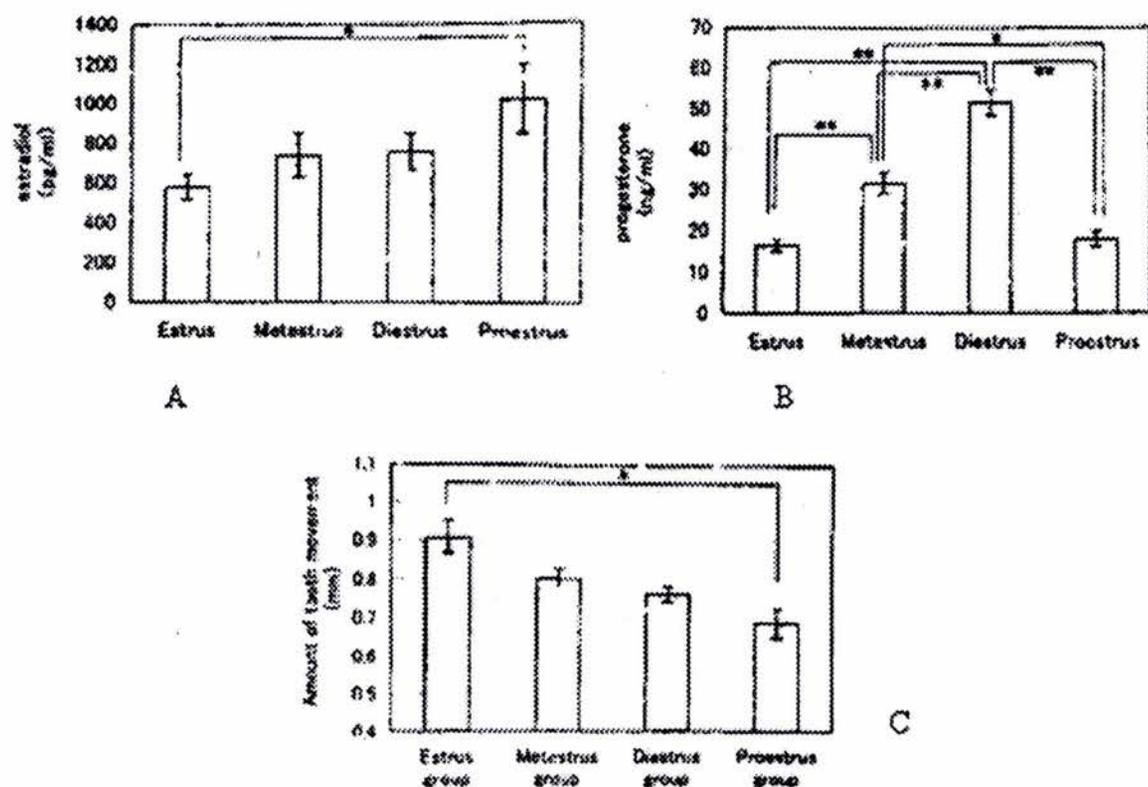
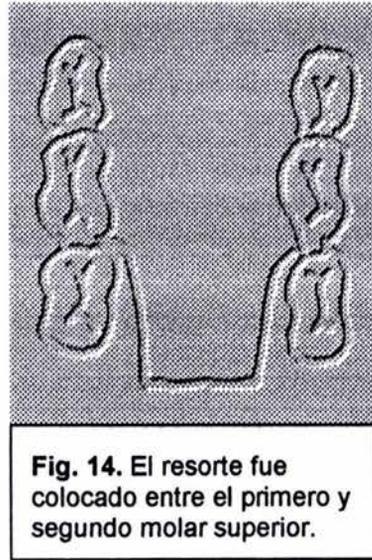


Fig. 13. A, Comportamiento del estrógeno en el ciclo del estro. B, Comportamiento de la progesterona. C, Cantidad de movimiento en las diferentes fases.⁶³

MATERIAL Y MÉTODOS

Treinta ratas de la Cepa Wistar, de aproximadamente 200 gramos (\pm 50gr) al inicio del experimento, fueron utilizadas para este estudio. Estuvieron al cuidado del Bioterio de la FESI, donde se alimentaron *ad libitum*. El primer grupo estuvo formado por 10 ratas a las cuales se les denominó grupo A (grupo con Cyclofémína y resorte). El segundo grupo formado por 10 ratas a las cuales se denominó grupo B (grupo con anticonceptivo y sin resorte) y el tercero formado por 10 ratas, se llamó grupo C (grupo con resorte, sin anticonceptivo). La dosis que se inyectó de Cyclofémína fue de 1:1, (.02ml), a los grupos previamente mencionados (A y B).

Antes de administrar medicamento se les realizó un frotis vaginal para conocer la etapa del estro en la que se encontraban, posteriormente al grupo A y B se les administró anticonceptivo por vía parenteral (cinco días después, periodo en el que alcanza su máxima concentración en el organismo)⁶² y se continuó con el experimento. Al grupo A se le colocó el aparato que consistía en un alambre de NI-TI de calibre .012" (Dentaurum) diseñado para generar una fuerza promedio de 10g en dirección bucal a la altura de los primeros molares superiores, el alambre NI-TI tiene la propiedad de ser superelástico,⁶⁴ lo que brinda la ventaja de no necesitar activación posterior a la aplicación, esto se realizó 48 horas antes de sacrificarlas.



Al grupo B se le administró el anticonceptivo y siete días después fueron sacrificadas.

Al grupo C, se le colocaron resortes (con las mismas especificaciones que los del grupo A), 48 horas antes del día 7 (día del sacrificio) pero en este caso no se les administró anticonceptivo. Todas las ratas fueron sacrificadas por sobredosis. En el cuadro siguiente (Fig. 15) se representa cronológicamente los procedimientos que siguieron los diferentes grupos.

Fig. 15

Grupo	Día						
	1	2	3	4	5	6	7
A	anticonceptivo				resorte	resorte	sacrificio
B	anticonceptivo				-----	-----	Sacrificio
C	-----	-----	-----	-----	resorte	resorte	sacrificio

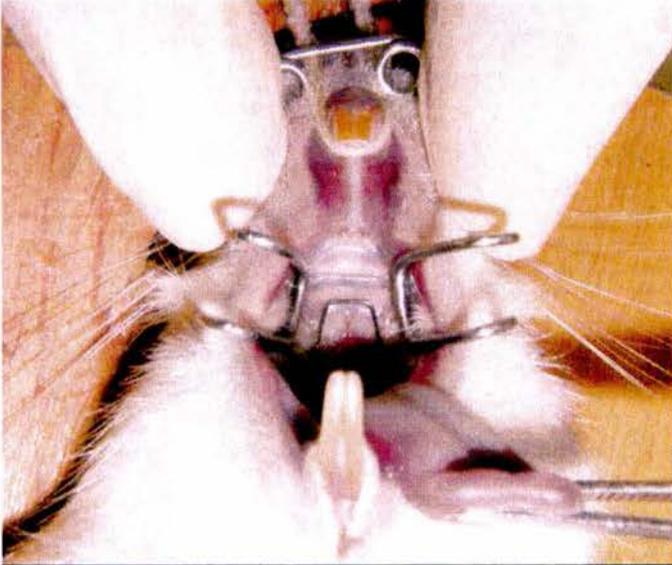


Fig. 16. Colocación de resorte.

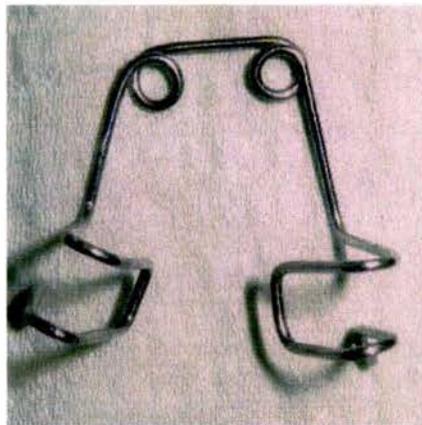


Fig. 17. Diseño y elaboración de retractor de tejidos.
Fabricado en acero inoxidable

PREPARACIÓN DE TEJIDOS

Cuarenta y ocho horas después de iniciado el estímulo mecánico, las veinte ratas que formaban el grupo A y C fueron sacrificadas, lo mismo se realizó con las ratas del grupo B, las cuales no recibieron estímulo mecánico. Se realizó la disección del paladar y el maxilar superior, el tejido obtenido fue evaluado por metodología de corte, ya que dicho procedimiento es eficaz para preservar exactamente la estructura. Se inicia desmineralizando con EDTA (ethylenediaminetetraacetate) al 7 %, deshidratando los tejidos e incluyéndolos en cubos de parafina posteriormente los bloques de tejido fueron cortados en dirección bucolingual (con un grosor aproximado de 5 μ m), las muestras obtenidas son teñidas por técnica de Hematoxilina y Eosina.

OBSERVACIÓN HISTOLÓGICA

Las mediciones y cálculos se realizaron en el área de furca hasta el área apical del hueso trabecular interradicular, siguiendo la longitud radicular tanto en el lado de presión como en el lado de tensión, del primer molar superior, siguiendo metodología de Tanaka y Col.⁴⁰. La medición se llevó a cabo con un sistema de analizador de imágenes semi-automático consistente en un microscopio (Olympus), una cámara de video de alta resolución de la misma marca y una computadora; donde la imagen del tejido es mostrada en el monitor a través de la cámara montada en el microscopio. El número de osteoclastos que se encontraban en el área descrita anteriormente fueron contabilizados en cada grupo.

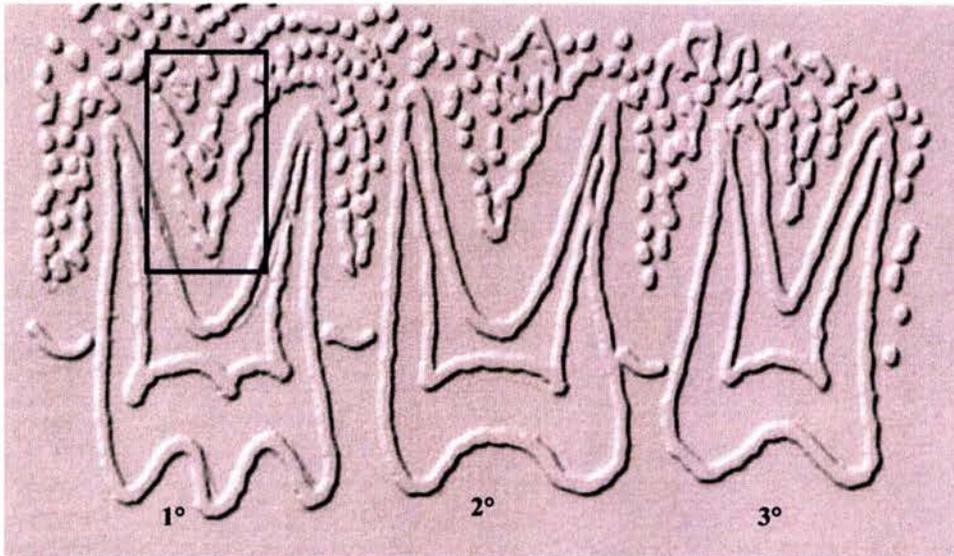


Fig. 18. Área de interés para la observación histológica, siguiendo metodología propuesta por Tanaka y col.⁴⁰

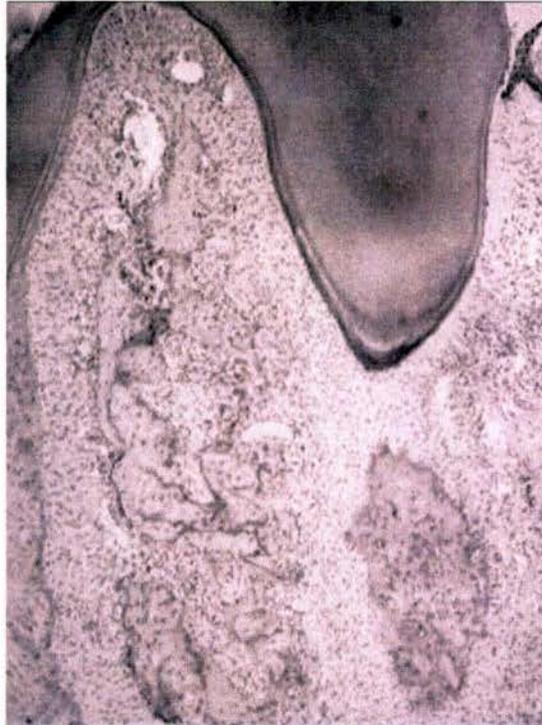


Fig. 19. Microfotografía de corte histológico que muestra el área sujeta a estudio.

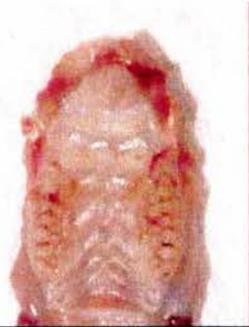


Fig. 20. Disección de maxilar superior y paladar.

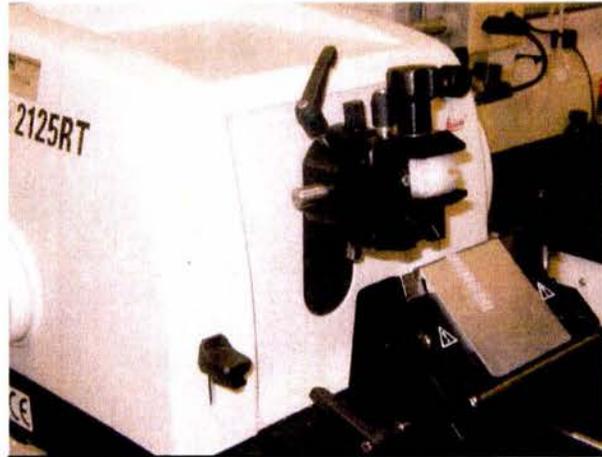


Fig. 21. Microtomo utilizado para realizar cortes histológicos.

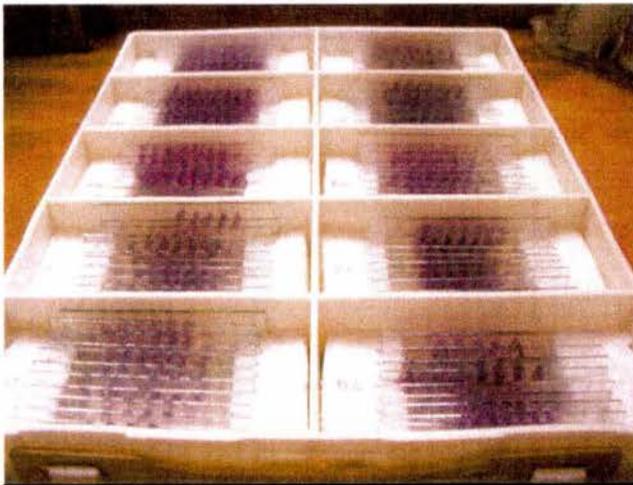


Fig. 22. Se creó un organizador de portaobjetos.



Fig. 23. Tejidos teñidos.

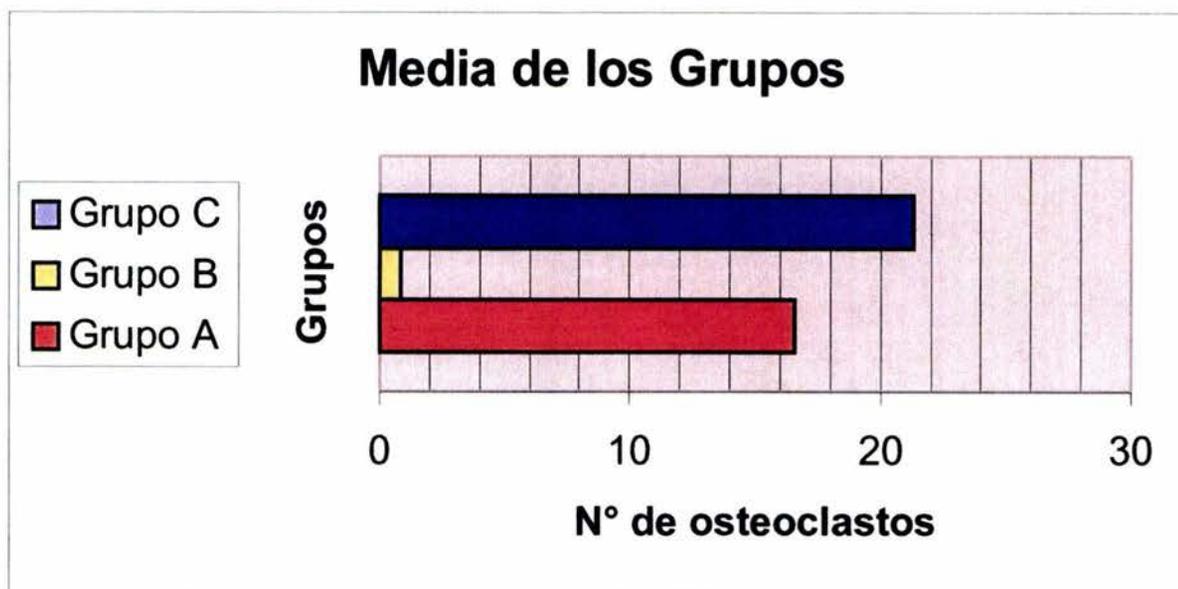
RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta investigación del efecto que tuvo el incremento de hormonas en el organismo de los animales experimentales, se vió reflejado en el número de osteoclastos presentes en los diferentes grupos, En la siguiente tabla se muestran los valores correspondientes a la media de cada grupo así como la desviación estándar, en ella se puede observar que el grupo C, presentó incremento en el número de osteoclastos significativamente mayor que el grupo A, mientras que el grupo B tuvo un comportamiento significativamente menor que el grupo A y C (Fig.24, 25).

Fig. 24

Grupo	Media	Desviación Estándar
Grupo A	16.60	3.90
Grupo B	0.8380	0.4824
Grupo C	21.30	1.94

Fig. 25



Con la finalidad de comprobar si las diferencias entre las medias de los tres grupos no se deben al azar, se utilizó el análisis de varianza ANOVA (Fig.26). Los resultados del mismo nos indican que la probabilidad fue menos de 1 en 1000 ($p < .000$).

Fig. 26. ANOVA

No. de osteoclastos

	Suma de cuadrados	Grados de libertad	media de los cuadrados	f	Sig
Entre grupos	2297.414	2	1148.707	178.982	.000
Dentro de cada grupo	173.286	27	6.418		
Total	2470.700	29			

Para determinar entre que grupos las diferencias son significativas se utilizó la prueba Post Hoc de Tukey (Fig. 27), y la misma nos señala que las diferencias significativas ocurren entre todos los grupos. ($p < .05$).

Fig. 27. COMPARACIONES MÚLTIPLES

Variable dependiente: No. de osteoclastos Tukey HSD

* La diferencia entre las medias es significativa en el nivel 0.05.

Tratamiento	Tratamiento	Medias de las diferencias	Error estándar	Sig.	95% Intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Testigo	Hormonas sin resorte	20.4620*	1.1330	.000	17.6529	23.2711
	Hormonas y resorte	4.70000*	1.1330	.001	1.8909	7.5091
Hormona sin resorte	Testigos	-20.4620*	1.1330	.000	-23.2711	-17.6529
	Hormonas y resorte	-15.7620*	1.1330	.000	-18.5711	-12.9529
Hormona y resorte	Testigos	-4.70000*	1.1330	.001	-7.5091	-1.8909
	Hormonas sin resorte	15.7620*	1.1330	.000	12.9529	18.5711

En el grupo C, (animales a los que se le colocó el resorte en "U" y no se les administró el preparado hormonal) se tuvo una media de 21.3 osteoclastos + 1.94. En la **Fig. 28**, se observa cantidad incrementada de osteoclastos, y sus correspondientes lagunas de resorción.

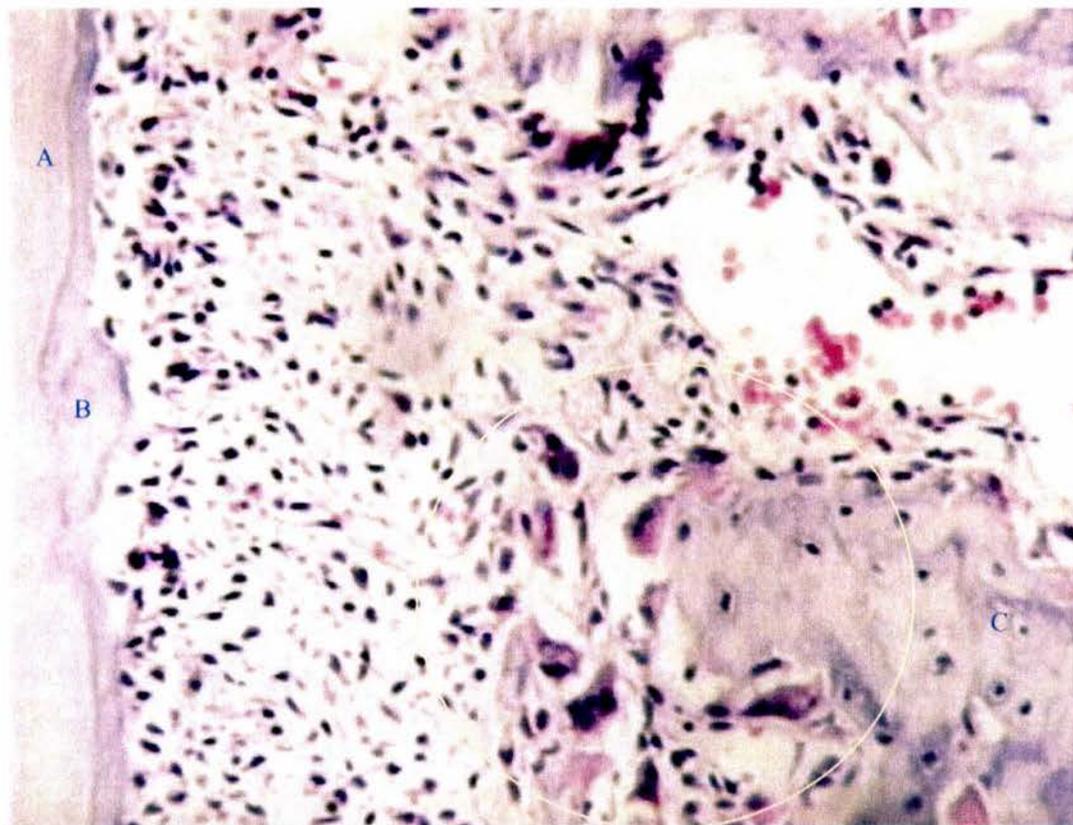


Fig. 28. Microfotografía de corte histológico del grupo C, muestra presencia abundante de osteoclastos. A, dentina. B, cemento. C, hueso interradicular.

Mientras que en el grupo A (resorte más preparado hormonal), tras haber recibido la fuerza aplicada por el resorte la presencia de osteoclastos se observó principalmente en el séptum interradicular (**Fig. 29**), en la zona de presión, pero en comparación con el grupo C, fue significativamente menor.

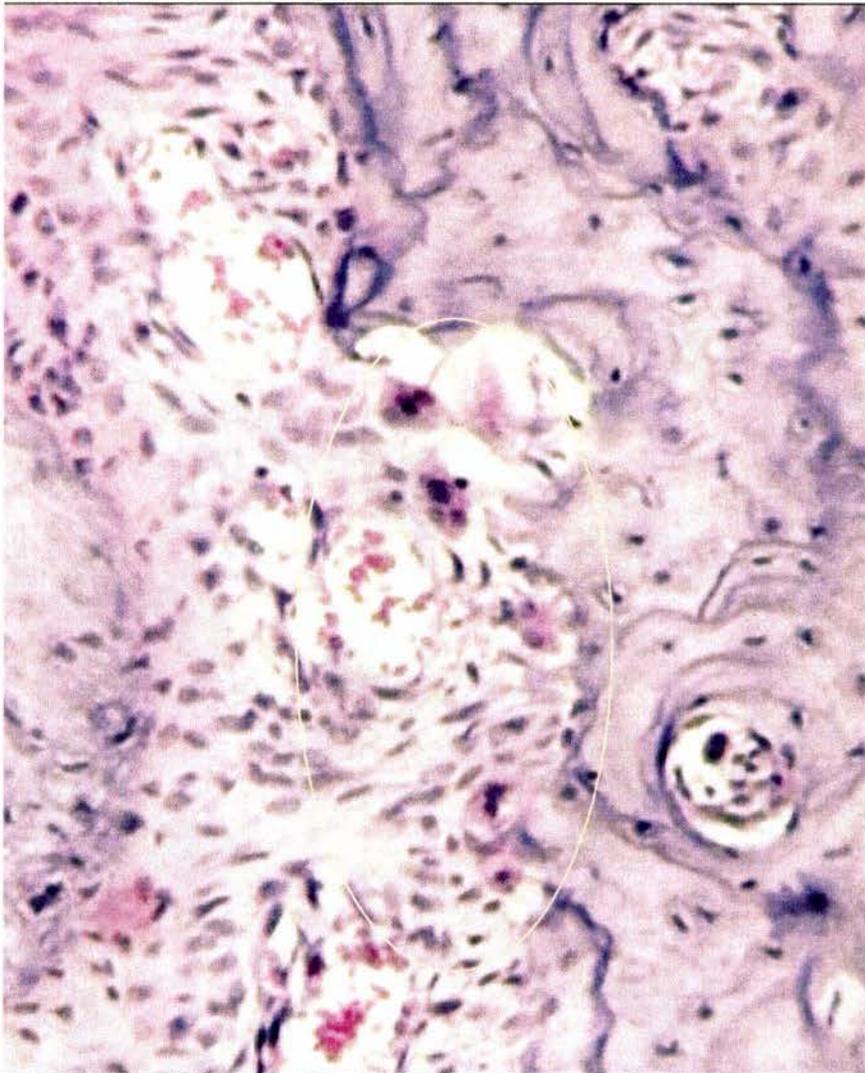


Fig. 29. Microfotografía del grupo A, muestra osteoclastos en la superficie ósea, sin embargo, en menor número que los encontrados en el grupo C.

En los resultados histológicos, del grupo B, se pudo observar que al no existir un estímulo mecánico no se indujo a la formación de osteoclastos (**Fig. 30**); aunque se encontraron en algunos cortes (**Fig. 31**), su presencia fue mínima, misma que puede ser atribuida principalmente al recambio fisiológico óseo.



Fig. 30. Microfotografía de corte histológico del **grupo B**. P, pulpa. D, dentina. C, cemento. H, hueso.



Fig. 31. Microfotografía del **grupo B**. Donde se observa escasa presencia de osteoclastos. D, dentina. C, cemento. H, hueso. Flecha osteoclasto.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que las concentraciones elevadas de estrógenos y progestinas, originan una disminución en la formación de osteoclastos, en el séptum interradicular de dientes que están recibiendo un estrés mecánico, esta disminución de osteoclastos se asocia a un decremento en el recambio óseo, datos que coinciden con los obtenidos por Wronski³⁶ y col. (1987), mismos que estudiaron el recambio óseo en ratas ovariectomizadas con diferentes dosis de estrógenos; también Horsman y col.,³⁷ Riis y col.,³⁸ Zhonghua y col.,⁶⁵ concluyeron que el estrógeno promueve la formación de hueso alveolar e inhibe la resorción ósea. Por otro lado, Roberts^{39,43}(1997, 1992), Payne⁴²(1997), Yamashiro⁴¹(2001), Tanaka⁴⁰ (2002), demostraron que la deficiencia de estrógeno produce un decremento significativo en la masa ósea; al originarse un alto recambio óseo y aumento significativo en la rapidez del movimiento ortodóncico. Por lo que al reducir las concentraciones de estrógeno se induce a un incremento secundario en la resorción ósea, llevada a cabo por la producción de citocinas.

La información obtenida en esta investigación coincide con lo reportado por Yamashiro y col.⁴¹ que sugiere, que el recambio óseo se ve alterado por el balance metabólico de hueso el cual también afecta la cantidad de movimiento dental.

Por otro lado, se observó mayor actividad osteoclástica en el grupo C, donde una fuerza aplicada al diente originó formación y resorción ósea, en los lados de tensión y presión radicular respectivamente, coincidiendo con la opinión de muchos autores.

Se demostró que el Cipionato de Estradiol y Acetato de Medroxiprogesterona contenidos en el preparado comercial Cyclofémina^R, disminuyó de manera significativa la fase de resorción ósea que acompaña al movimiento dental inducido por estrés mecánico, expresado por el menor número de osteoclastos; es probable que el efecto sea el resultado de la mayor captación de Ca^+ inducida por el estrógeno que promueve el ingreso de Ca^+ a la masa esquelética, y que esta actividad de aposición disminuya las señales de las células óseas a los preosteoclastos con lo cual se evita la fusión de los mismos.

La progesterona al igual que el estrógeno es otra importante hormona sexual circulante en las mujeres, al parecer esta hormona no está relacionada con los marcadores de resorción sino se le asocia con la osteocalcina⁶³ sérica por lo que se le considera participante en la formación ósea,^{38,45,66} esto se debe a que existen receptores para esta hormona en células de linaje osteoblástico (Scheven y col,⁶⁷ Eriksen y col³⁴). El papel de esta hormona en el metabolismo óseo es menos claro que el de los estrógenos.

Se debe tomar en consideración que existen muchos factores además de las hormonas sexuales que se encuentran asociados a la absorción de Ca^+ y al remodelado óseo, como son los factores metabólicos.^{15,16,18,19,20,22-26,28}

Por otro lado, los estudios de Haruyama y col.,⁶³(2002) sugieren que las variaciones estrogénicas que suceden en el ciclo estral de la rata pueden modificar la actividad de resorción ósea. Un evento semejante sucede en el ciclo menstrual, después de la ovulación durante la fase lutea, cuando existe un incremento en la producción hormonal, en este caso la actividad ósea se ve alterada.⁶⁸ Lo que se refiere

a embarazo y lactancia, estudios han revelado que existe un incremento del recambio óseo principalmente en el último trimestre del embarazo y principio de la lactancia, seguido de un incremento ligero de la concentración de parathormona la cual actúa estimulando formación de hueso. Un efecto sinergista de estrógeno con las dosis antes mencionadas de PTH han demostrado incrementar la masa ósea. También la prolactina ha demostrado tener un importante papel en el recambio óseo en las últimas etapas del embarazo.²⁴

Los mecanismos hormonales principalmente de hormonas sexuales han demostrado tener gran influencia en el recambio óseo, por ejemplo el estrógeno que participa de forma activa en la absorción de calcio y disminución de resorción ósea, manteniendo un estado de homeostasis en el organismo. La información obtenida deja en claro que esta hormona disminuye la resorción en el trabeculado óseo. Sin embargo, próximas investigaciones son necesarias para establecer la relación que existe entre la experiencia clínica acerca del movimiento dental incrementado en mujeres embarazadas y el de nivel estrógenos y progesterona en el organismo.

REFERENCIAS

- ¹ Basic histology. Luis Carlos Junqueira, José Carneiro, Robert O Kelley. 9° ed. Appleton & Lange. 1998
- ² II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía patológica. www.conganat.org
- ³ Schwartz Z, Dean DD, Lohmann CH, Boyan BD, The physiology of bone. En Wilson TG, Kornman K, Fundamentals of Periodontics, 2ª edición. Quintessence Publishing Co. 2003
- ⁴ Kahn AJ, Malone JD: Lineage of bone resorbing cells: status and prospects for future research. En Davidovitch Z: The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption, Birmingham. 1988 EBSCO
- ⁵ De Grooth R, Nijweide PJ. Generation of osteoclasts in vitro. Universidad de Columbus, Ohio. 1992.
- ⁶ Bloom W, Bloom MA, Mc Lean FC, Calcification and ossification. Medullary bone changes in the reproductive cycle of female pigeons. Anat Rec 1941, 81, 443-475.
- ⁷ Kember NF, Cell division in endochondral ossification. J Bone Joint Surg, 1960, 42, 824-839
- ⁸ Young RW, Regional differences in cell generation during endochondral osteogenesis in young rats, J Cell Biol 1962, 14, 357-370
- ⁹ Tonna EA, Cronkite EP, Use of tritiated thymidine for the study of the origin of the osteoclast. Nature, 1961, 190, 459-460
- ¹⁰ Tonna EA, ³H-histidine and ³-H thymidine autoradiographic studies of the possibility of osteoclast aging. Lab. Invest 1966, 15, 435-448

- ¹¹ Jordan HE, The experimental production of osteoclasts in the frog. *Anat. Rec.*, 1925, 30, 107-121
- ¹² Walker DG, Congenital osteopetrosis in mice cured by parabiotic union with normal siblings. *Endocrinology*, 1972, 91, 916-920. En Sandy CM, Popoff SN. Bone cell biology. The regulations of development, structure and function in the skeleton. *Am J of anat.* 1988, 183: 1-44
- ¹³ Fischmann DA, Hay ED, Origin of osteoclasts from mononuclear leucocytes in regenerating newt limbs. *Anat Rec*, 1962, 143, 329-337
- ¹⁴ Sandy CM, Popoff SN. Bone cell biology. The regulations of development, structure and function in the skeleton. *Am J Anat.* 1988, 183: 1-44
- ¹⁵ Roberts WE, Fisiología, metabolismo y biomecánica del hueso en la práctica ortodóntica. En Graber TM, Vanarsdall, RL. *Ortodoncia. Principios y Técnicas.* 2ª edición. Ed. Panamericana. 1999
- ¹⁶ Proffit, William R. *Ortodoncia Contemporánea. Teoría y Práctica.* Harcourt. 2001
- ¹⁷ Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage, redefining Wolff's law. The remodeling problem, *Anat Rec* 1990, 226, 414-422
- ¹⁸ Ganong, WF. *Fisiología Médica.* 13ª ed. El Manual Moderno. 1992
- ¹⁹ Chambers TJ, Mcsheehy PM. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones, *Endocrinology* 1985, 60, 234-239
- ²⁰ Holtrop ME, Raisz LG, Simmons HA, The effects of parathyroid hormone, colchine and calcitonin of the ultrastructure and activity of osteoclastos in organ culture. *J cell Biol* 1974, 60, 346-355

- ²¹ Roberts WE, Goodwin WC, Heiner SR. Cellular response to orthodontic force. Dent Clin North Am 1981, 25, 3-17
- ²² Watson P, Lazowski D, Han V, Fraher L, Steer B, Hodsman. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats. Bone 1995; 16: 357-365
- ²³ Roberts WE, Cell population dynamics of parathyroid hormone stimulated periodontal ligament. Am J Anat 1975, 143, 363-370
- ²⁴ Cross, Nanna. Hillman Laura, Allen Susan, Krause Gary, Vieira Nancy. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutri. 1995; 61, 514-523.
- ²⁵ Friedman JW, Au YW, Raisz LG, Responses of fetal rat bone to thyrocalcitonine in tissue culture. Endocrinology 1968, 82, 149-156.
- ²⁶ Frost HM, Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases. Springfield, 1973, Charles C. Thomas.
- ²⁷ Armamento V, Abbasi H, Dimaragonas A, Fausto A, Avioli L, Civitelli R. PTH reverses estrogen-dependent deterioration of bone density and bone biomechanics in rats. J Bone Miner Res 1993, 8, S122
- ²⁸ Lindsay R, Cosman F, Nieves J, Dempster DW, Shen V. A controlled clinical trial of the effects of 1-34h PTH in estrogen treated osteoporotic women. J Bone Miner Res 1993, 8 S130 (Abst)
- ²⁹ Mascarenhas, Paulo. Gapski, Ricardo, Al-Shammari, Khalaf. Influence of sex hormones on periodontium. Journal of Clinical Periodontology, 2003, 30

-
- ³⁰ Lundgren DE, Influence of estrogen and progesterone on exudation, inflammatory cell migration and granulation tissue formation in preformed cavities. Scand J of Plastic and Reconst Surg 1973, 7, 10-14
- ³¹ Pack AR, Thomson ME. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. J of Clin Periodontology 1980,7, 402-414
- ³² Reinhardt, R., Payne, J., Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. Journal of Periodontology, 1999,70
- ³³ Aufdemorte T, Sheridan P, Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. Journal of Periodontology, 1981, 52
- ³⁴ Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988, 241, 84-86
- ³⁵ Oursler MJ, Pyfferoen J, Osdoby P, Osteoclasts express mRNA for estrogen receptor. J Bone Miner Res 1990, 5, 517
- ³⁶ Wronski, T, Cintrón, M, Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. Endocrinology, 1988,123,2
- ³⁷ Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BEC, Prospective trial of estrogen and calcium in postmenopausal women. Br Med J 1977, 2, 789-792
- ³⁸ Riis BJ, Thomsen K, Strom V, Christiansen C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. Am J Obstet Gynecol 1987, 156, 61-65
- ³⁹ Roberts WE, Hohlt WF, Arbuckle GR, The supporting structures and dental adaptation. En Charles McNeill. Science and practice of occlusion. Quintessence Publishing Co. Inc, 1997

- ⁴⁰ Tanaka M, Ejiri S. Effect of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. *J of Period Res* 2002, 37
- ⁴¹ Yamashiro T, Yamamoto Takano. Influence of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res* 2001, 80, 9
- ⁴² Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J of Periodontology*. 1997, 68
- ⁴³ Roberts WE, Simmons KE. Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1992, 1: 11-21
- ⁴⁴ Rigotti NA, Neer RM. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. *JAMA* 1991, 265,1133-1138
- ⁴⁵ Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J of Medicine* 1991,90, 171-180
- ⁴⁶ Kazuo, Tanne, Yasuko Inoue, Mamoru Sakuda. Biomechanical behavior of the periodontium before and after orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 1995, 65, 2
- ⁴⁷ Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *AM J ORTHOD* 1960, 46, 81-99.
- ⁴⁸ Storey E. The nature of tooth movement. *American Journal of Orthodontics* 1973, 63
- ⁴⁹ Bridges T, King G, Mohammed A, The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *AJO-DO* 1988, 93

- ⁵⁰ Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Prostaglandin E and interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *AJO DO*, 1994,105, 369-374
- ⁵¹ Rodan GA, Yeh CK, Thompson DT, Prostaglandins and bone. En Norton LA, Burstone CJ, *The biology of orthodontic tooth movement*, Boca Raton, Fla. CRC Press 1989
- ⁵² Carvalho R, Scout J, Bumann A, Connective tissue response to mechanical stimulation. En Charles McNeill. *Science and practice of occlusion*. Quintessence Publishing Co. Inc 1997
- ⁵³ Reitan Kaare, Rygh Per, Principios y reacciones biomecánicas. En Graber TM, Vanarsdall RL. *Ortodoncia. Principios y Técnicas*. 2ª edición. Ed. Panamericana. 1999
- ⁵⁴ Rygh Per. Bowling Kevin. Activation of the vascular system: a main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic tooth movement. *AJO* 1986, 89, 6
- ⁵⁵ Rygh Per. Ultrastructural cellular reactions in pressure zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. *Acta Odontol. Scand* 1972, 30
- ⁵⁶ Rodan GA, Bourret LA, Cyclic AMP and cyclic GMP, mediators of the mechanical effects on bone remodelling. *Science* 1975, 189
- ⁵⁷ Davidovitch Z, Shamfield JL. Cyclic nucleotide levels in alveolar bone of orthodontically treated cats, *Arch Oral Biol* 1975, 20, 567-574
- ⁵⁸ Somjen D, Binderman E. Bone remodeling induced by physical stress is prostaglandin E₂ mediated. *Biochem Biophys Acta* 1980, 627, 91

- ⁵⁹ Roberts WE, Ferguson DJ, Cell kinetics of the periodontal ligament. En Norton LA, Burstone CJ, The biology of orthodontic tooth movement. Boca Raton, Fla. CRC Press, 1989
- ⁶⁰ Bwhrman G. Birth Control. Fundamentals of Gynecology, 2nd ed. Oxford University Press, 1976, 349-371
- ⁶¹ Goldzieher J, Benagiano G, Long-acting injectable steroid contraceptives. En Mischell DR. Advances in Fertility Research. 1982.
- ⁶² PLM. Cyclofémina, Laboratorios Carnot. Reg. No. 319M93 SSA IV
- ⁶³ Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda & H. Mitani. Estrous cycle dependent variation in orthodontic tooth movement. J Dent Res 2002, 81, 6, 406-410
- ⁶⁴ Burstone CJ, Chinese NiTi wire: A new orthodontic alloy. AJO, 1987
- ⁶⁵ Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. Effects of estrogen on experimental tooth movement in osteoporosis rats.2000, 35, 1, 55-57
- ⁶⁶ Bowman BM, Millar SC, Elevated progesterona during pseudopregnancy may prevent bone loss associated with low estrogen. J Bone Miner Res, 1996, 11, 15-21
- ⁶⁷ Scheven BA, Damen CA, Hamilton NJ, Verhaar HJ, Duursma SA, Proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in Vitro. Biochem Biophys Res Commun 1992, 186, 54-60
- ⁶⁸ Laufer N, Navot D, Schenker JG, The pattern of luteal phase plasma progesterona and estradiol in fertile cycles. Am J of Obst and Gynec, 1967, 2, 1-6.
- ⁶⁹ Daskalogiannakis J y cols. Glossary of orthodontic terms. Quintessence Dentaurum FMO, 1997.

***Este reporte de Investigación
se terminó de Imprimir
en Noviembre del 2004,
en la Cd. De México.***