

Revista de la Asociación Dental Mexicana

Volumen
Volume **44**

Número
Number **2**

Enero-Marzo
January-March **1999**

Artículo:

Influencia de las prostaglandinas en el movimiento dental ortodóncico

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Dental Mexicana, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Influencia de las prostaglandinas en el movimiento dental ortodóncico

Rolando Sámano,***David Lezama****

- * Egresado de la Especialidad de Ortodoncia. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología. UNAM. Práctica privada en H. Matamoros, Tamps.
- ** Profesor e Investigador de la Clínica de Ortodoncia. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología. UNAM.

Resumen

Durante el tratamiento ortodóncico, el hueso es reabsorbido en áreas que reciben presión y formado en áreas que reciben tensión. Los procesos de remodelación en respuesta a un estímulo mecánico, son controlados localmente por mediadores bioquímicos que, actuando en conjunto, coordinan la actividad osteoblástica y osteoclástica. Entre estos mediadores, las prostaglandinas juegan un papel importante en los procesos de reabsorción y aposición ósea.

Muchos fármacos administrados para controlar el dolor, después de las consultas de ortodoncia, tienen la capacidad de influir en el movimiento dental, debido a su efecto sobre las prostaglandinas. Esto, según recientes investigaciones, no representa ningún problema en la mayoría de los casos, pues para poder inhibir el movimiento dental se necesitan niveles plasmáticos superiores a los alcanzados por la mayoría de los analgésicos.

Palabras clave: Prostaglandinas, ortodoncia.

Abstract

In the orthodontic treatment the bone is reabsorbed in areas which receive pressure and placed in areas that receive tension. The remodelling processes answering a mechanical stimuli are locally controlled through biochemical mediators that, working together, coordinate the osteoblastic and osteoclastic activity. Among this mediators, the prostaglandins play an important role in the reabsorbing process and the bone apposition. Many drugs administrated to control pain after orthodontic activation have the capacity of influencing the tooth movement, due to its effect over the prostaglandins. This, according to recent researches, do not represent any problem in most of the cases, because to be able to inhibit the tooth movement, plasmatic levels higher than those reached by the majority of the analgesics are needed.

Key words: Prostaglandins, orthodontics.

Introducción

Las prostaglandinas (Pg) son un potente estimulador de resorción ósea, su función biológica y patológica es extremadamente variada y complicada.

Tanto las Pg como los leucotrienos, son metabolitos que tienen un sustrato en común: el ácido araquidónico (ácido eicosatetraenoico), el cual es producto de los fosfolípidos de la membrana celular, por acción de enzimas de fosfolipasa (*Figura 1*).

Las Pgs, principalmente la serie E y F, han sido implicadas en la actividad del remodelado óseo, particularmente la resorción.¹

Una fuente potencial de Pgs e IL-1 durante el movimiento dental ortodóncico incluyen células asociadas con el ligamento periodontal y el hueso alveolar como: fibroblastos, macrófagos, cementoblastos, cementoclastos, osteoblastos y osteoclastos.²

Las prostaglandinas y el movimiento dental.

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

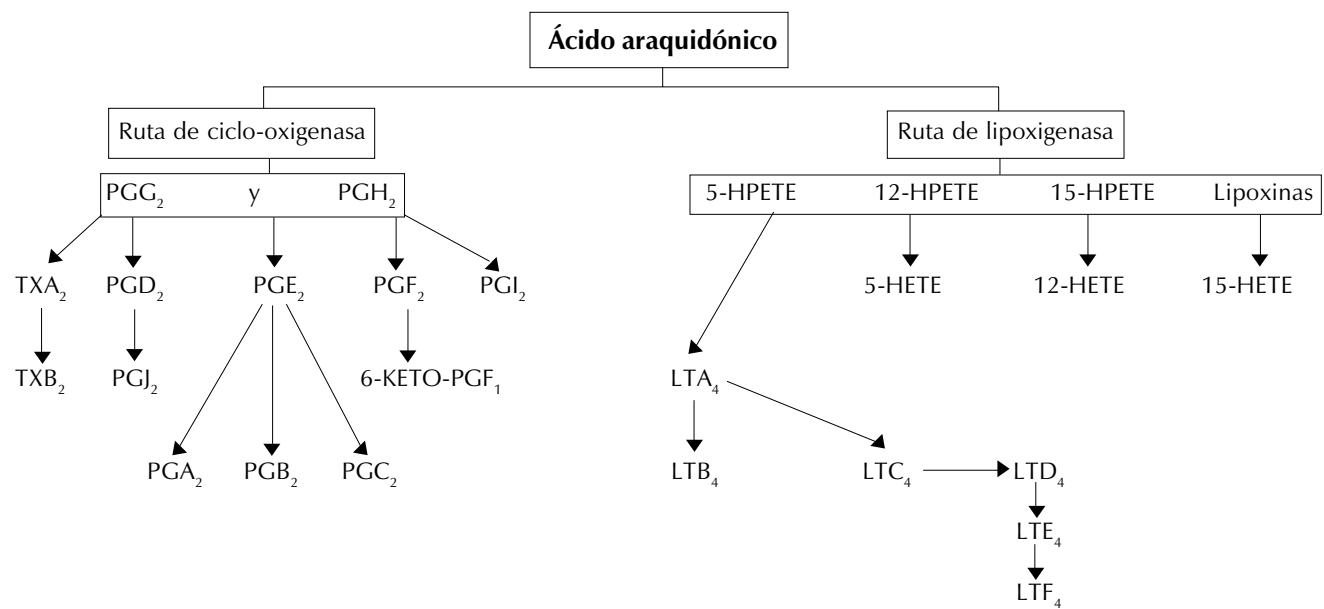


Figura 1. El ácido araquidónico es metabolizado por 2 rutas principales (ciclooxigenasa y lipoxigenasa). La actividad ciclo-oxigenasa resulta en la formación de prostaglandinas y tromboxanos. La actividad lipoxigenasa resulta en la formación de leucotrienos y HETES. Prefijos: PG: prostaglandinas; TX: tromboxanos; LT: leucotrienos; HETES: ácido hidroxieicosatetanoico; HPETE: ácido hidroperoxieicosatetanoico.

crecimiento en el número y el tamaño de los osteoclastos, sino también por estimulación de los existentes. Este mecanismo de resorción puede estar relacionado con la presencia de mediadores inflamatorios como la prostaglandina E2 (PGE2) y las interleucinas (IL-1 β), las cuales interactúan con las células óseas.³

Mayumi, y Saito estudiaron la relación existente de los niveles de PgE2 en la respuesta de las células periodontales bajo la aplicación de una fuerza mecánica *in vivo* e *in vitro*, encontrando un incremento de PgE2 en fibroblastos del ligamento periodontal humano en respuesta a la aplicación de una fuerza mecánica, mientras que esta respuesta fue bloqueada por la adición de indometacina. Las células del ligamento periodontal continúan sintetizando grandes cantidades de Pgs aún después de retirar el estímulo mecánico. Una posible explicación para la elevación de los niveles de Pg durante la aplicación de una fuerza mecánica, es la estimulación simultánea de dos diferentes enzimas, la fosfolipasa y la ciclo-oxigenasa, envueltas en la cascada del metabolismo del ácido araquidónico. Mostafa y cols. esquematizaron la respuesta a una fuerza ortodóncica. Ellos proponen dos caminos principales: el primero, se asocia a los eventos fisiológicos de remodelación ósea e incluye la respuesta a la flexión del hueso alveolar, que es el componente principal de la iniciación de la respuesta celular a las fuerzas mecánicas, induciendo una polarización de la carga eléctrica, conocida como respuesta piezoelectrica: en regiones electronegativas ocurre formación de hueso, mientras que en regiones electropositivas ocurre resorción predominantemente.⁴

El segundo, asume cierto daño a los tejidos por la aplicación de la fuerza, con la subsecuente reacción inflamatoria y la hialinización, así como el remodelado óseo posterior. De esta manera, el primer camino se considera la respuesta biológica mayor a la aplicación de la fuerza ortodóncica y el segundo, representa un efecto secundario⁵ (*Figura 2*).

Mucha de la información que implica a las Pgs en los procesos de transducción de estímulos mecánicos se obtuvo de experimentos usando modelos de cultivos de tejidos. En estos modelos, las células son cultivadas en un sustrato y la superficie de cultivo es distorsionada, estimulando así a las células. Usando ensayos biológicos y bioquímicos, es posible detectar qué sustancias producen las células en respuesta al estímulo.

En base a los hallazgos *in vitro*, se desarrollaron enfoques experimentales *in vivo*. Entre estos estudios, destacan el trabajo de Yamasaki y cols. Ellos realizaron trabajos en ratas y primates, mediante el uso de Pg exógena y bloqueadores de los mismos, demostrando que las Pgs participan en etapas tempranas de la transducción de señales como respuesta al estiramiento mecánico. También demostraron que la aplicación local de Pg aumentaba el movimiento dental ortodóncico en monos al estimular el aumento de Oc. En este experimento no se reportaron efectos adversos debido al uso de Pg exógena.^{6,7}

Otros investigadores como Lee, también estudiaron los efectos de la administración de Pg para favorecer el movimiento dental ortodóncico. Sus resultados son consistentes con los estudios anteriores, sólo que Lee obtu-

vo una mayor actividad osteoclástica cuando las Pgs eran administradas sistémicamente en comparación con la administración local.⁸

Efecto de drogas analgésicas sobre el movimiento dental

Un método alternativo para demostrar el rol de las Pg en el remodelado óseo, es el uso de inhibidores de ciclo-oxigenasa (anti-inflamatorios no esteroideos: AINES). Hay algo que se relaciona con los efectos de las drogas anti-inflamatorias en el rango del movimiento dental, éstas, comúnmente usadas para controlar las molestias asociadas con el movimiento dental ortodóncico, inhiben la actividad de la ciclo-oxigenasa y con ello la síntesis de las Pg. Esto a su vez puede afectar el mecanismo fundamental del movimiento dental (inflamación), dando como resultado una inhibición del remodelado óseo.

El uso de estos inhibidores de la ciclooxygenasa permitió la comprobación de la participación de las Pgs en el aumento de la actividad osteoclástica y la resorción ósea. Chumbley y cols. usando un modelo experimental de conejos, reportaron solamente una disminución en el número de osteoclastos pero no en el grado de movimiento cuando los conejos fueron tratados con indome-

tacina. Sus resultados sugieren que las Pgs por sí solas no controlan totalmente el remodelado óseo asociado con el movimiento dental.⁹

La influencia del ácido acetil salicílico como inhibidor de la síntesis de Pg en el movimiento dental ortodóncico ha sido evaluada en previas investigaciones, demostrando que una dosis de 65 mg/kg por día, es efectiva en la inhibición de la síntesis de Pg, sin embargo, a esa dosis no afecta significativamente en el movimiento dental ortodóncico.

La aplicación de fuerzas ligeras demuestra que las Pg no son las únicas mediadoras del movimiento dental, sino por adicionales factores de resorción ósea.¹⁰

En los estudios en los cuales se ha demostrado el efecto inhibidor de la síntesis de las Pg mediante la administración de la indometacina, ésta ha mostrado una disminución de la actividad osteoclástica, pero ésta ha sido administrada a dosis muy superiores y por períodos más prolongados a las terapéuticamente recomendadas para aliviar el dolor en un ser humano. En la práctica clínica, esas drogas son usadas por sólo 1-2 días después de la activación ortodóncica.¹¹

El efecto de la indometacina sobre el movimiento dental ortodóncico fue estudiado en un grupo de ratas, las cuales recibieron indometacina inyectada subcutáneamente en

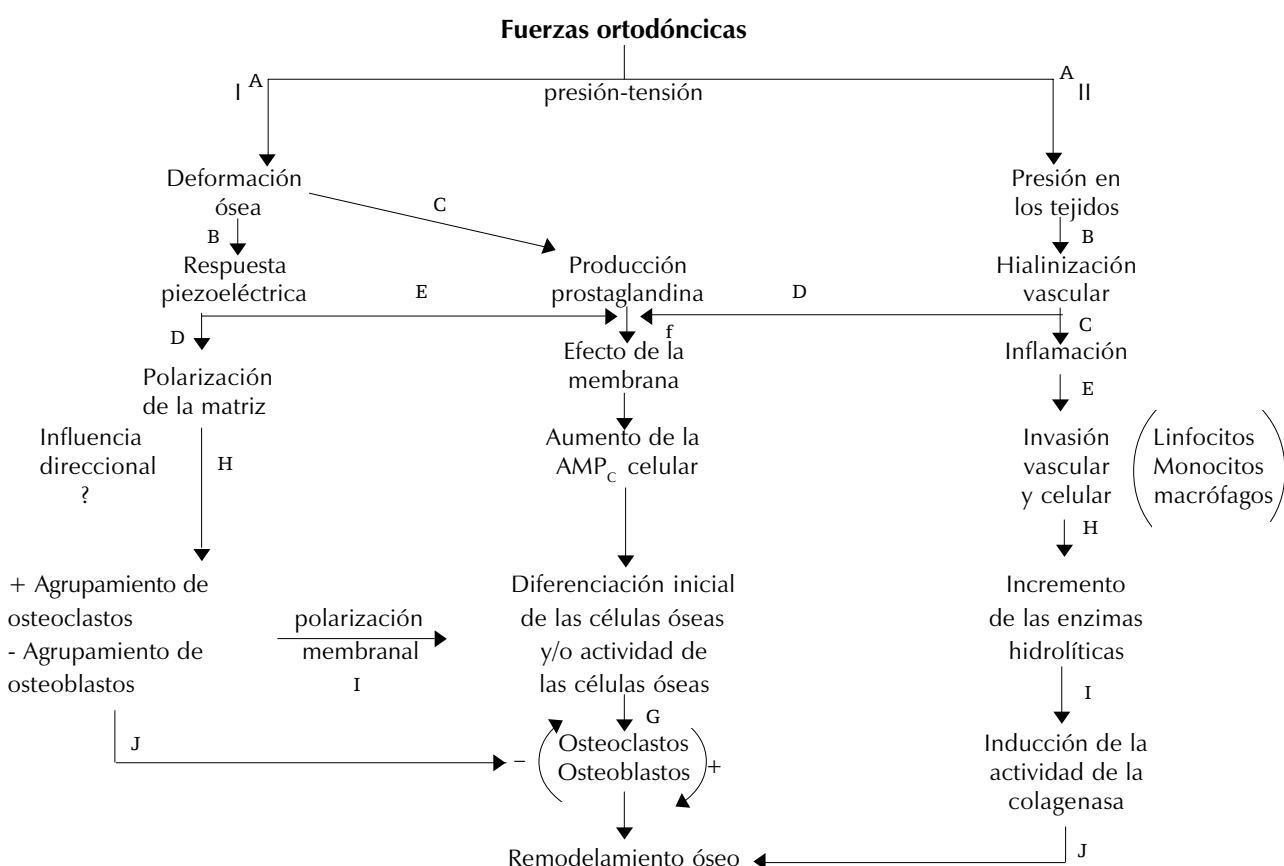


Figura 2. Gráfica de flujo que muestra dos posibles caminos biológicos generados por una fuerza ortodóncica. El camino I representa lo que creemos es la mayor respuesta biológica a la fuerza ortodóncica; el camino II un efecto secundario.

diferentes dosis, comparadas con un grupo control. En ambos grupos se colocó una pieza de banda elástica entre el primer y segundo molar superior derecho. El lado izquierdo sirvió como grupo control. Al tercer día fueron sacrificados los animales y estudiados histológicamente. Los resultados mostraron un incremento en la aparición de osteoclastos en el hueso alveolar del lado experimental; el grupo sometido a inyecciones de 20 mg/kg/día de indometacina evidenció un efecto inhibidor de la aparición de osteoclastos inducidos por la banda elástica. La aplicación una hora antes del tratamiento, resultó ser la más efectiva, mientras que la aplicación de las 24 a las 48 horas después del tratamiento tuvo muy poco efecto supresor de la aparición de osteoclastos, lo cual indica que el efecto inhibidor de la indometacina inyectada se limita sólo a las primeras 12 horas después de iniciado el tratamiento.¹²

Aplicación clínica de las prostaglandinas

La importancia clínica de la investigación de los mecanismos del metabolismo óseo en el movimiento dental ortodóncico se relaciona con su potencial de ser mediado farmacológicamente. Esto incluye tanto los efectos de Pg así como de drogas inhibitorias de Pg.

Ferreira y Vane reportaron que la Pg cuando era administrada intravenosamente, es inactivada durante su paso a través de los pulmones. Carlson sugirió que los efectos colaterales de la PgE son agravados por la administración intravenosa. Ahora además se cree que la PgE₂ es metabolizada primariamente durante su paso a través de los pulmones.^{13,14}

Ya que la administración sistémica demostró ser más efectiva clínicamente que la local, que su inactivación en los pulmones y que algunos efectos indeseables como irritación local y flebitis se encuentran entre las desventajas de la administración intravenosa, dentro de la investigación experimental ha sido ideado un método simple para la administración sistémica de PgE₁ para evitar dolor al paciente y el miedo asociado a repetidas inyecciones locales, consistente en una preparación en la cual la PgE₁ es mezclada con partículas usadas para complemento nutricional, siendo menos irritante y también menos susceptible a inactivación en los pulmones, pero con la desventaja de ocasionar desórdenes vasculares.

Si los problemas técnicos antes mencionados pueden ser resueltos y mejorar la preparación, la administración sistémica de PgE₁ podría ser usada como complemento auxiliar en la práctica ortodóncica.¹⁵

Discusión

El mayor problema en la demostración del papel exacto de las Pg y su influencia en el movimiento dental ortodóncico puede ser causado por los métodos tradicionales de estu-

dio, en los que las muestras son obtenidas de hueso congelado que rodea al diente, en el cual pudiera haber estado presente sólo un número limitado de células blanco involucradas en la respuesta a la estimulación mecánica, las cuales usualmente muestran una elevación de Pg de muy corta duración. Además, las células se encuentran fisiológicamente en un estado de no respuesta, lo cual pudiera enmascarar las concentraciones de Pg en la pequeña población de respuesta celular.

Conclusiones

Uno de los más claros ejemplos de como las investigaciones *in vivo* e *in vitro* han mejorado la práctica ortodóncica, es mediante el estudio de la influencia de las Pg sobre el movimiento dental ortodóncico.

Experimentos *in vitro* usando cultivos biológicos y técnicas bioquímicas han podido estudiar cultivos celulares sujetos a fuerzas mecánicas. Estos trabajos han sugerido la siguiente serie de eventos: 1) activación de fosfolipasa A₂ con un subsecuente aumento de ácido araquidónico dando como resultado un aumento de PgE. La habilidad para estimular o para inhibir esos cambios por adición de Pg exógena o indometacina respectivamente, sugieren que las respuestas a las fuerzas mecánicas son mediadas por la producción de Pg.

La Pg endógena ha sido mostrada como mediador de los efectos de resorción ósea en un número de diferentes estímulos. La localización inmunohistoquímica de PgE en tejido periodontal mecánicamente estimulado, demostró que esta sustancia puede estar estrechamente asociada con la respuesta de las células del ligamento periodontal a fuerzas tensiles *in vivo*, ya que la cantidad de Pg se incrementa con la aplicación de estímulos mecánicos y se reduce marcadamente con la administración de indometacina. Cabe señalar que esta reducción de Pg se logra con concentraciones séricas de 10 a 100 veces más elevadas que los índices terapéuticos recomendados para aliviar el dolor tras las activaciones en consultas de ortodoncia.¹⁶

La administración local de PgE en la encía cercana al diente tratado ortodóncicamente en humanos, acelera el grado de movimiento dental, el rango del movimiento entre los grupos control y el grupo tratado con PgE₁ fue de casi 2:1.

El mecanismo de aceleración del movimiento dental puede estar relacionado con la evidencia de que la Pg localizada localmente estimula la resorción ósea *in vivo*.

Los resultados de las más recientes investigaciones muestran que la inyección local de PgE es segura y efectiva, aplicable clínicamente como método acelerador del movimiento dental ortodóncico. La mayor desventaja, fue el dolor asociado con la administración local, la falta de

continuidad de la acción farmacológica y la metabolización en los pulmones con la subsecuente inactivación durante la administración sistémica.

El dolor puede ser aliviado disolviendo PgE soluble en agua en lidocaína de uso dental, pero la lidocaína induce la vasoconstricción periférica en el sitio de la administración y suprime la reacción inflamatoria local, la cual es necesaria para la resorción ósea.

El reciente desarrollo de procedimientos inmunohistoquímicos permite la identificación y cuantificación *in situ* de células que respondan a estímulos mecánicos externos, permitiendo una oportunidad para futuros análisis estadísticos, y aunque esto es extremadamente difícil, no resulta imposible.

Bibliografía

1. Delek S, Lenthall G, Francis MJO. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. *J Bone Joint Surg* 1981; 63-B: 185-89.
2. Lynch WG, Davidovitch Z, Shanfeld J. Interleukin-1B at bone resorption sites localization during tooth movement *in vivo*. *J Dent Res* 1988; 67: 1474
3. Horton EW. Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol Rev* 1969; 49: 122
4. Pawluk R, Bassett C. Electromechanical factors in healing cortical bone defects. *Calcif Tissue Res* 1970; 4: 130-31.
5. Mostafa Y, Weakly-Dybvig M, Osodoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped* 1983; 83: 245-50.
6. Yamasaki K. The role of Cyclic AMP, Calcium, and Prostaglandins in the induction of Osteoclastic Bone Resorption Associated with experimental tooth movement. *J Dent Res* 1983; 62: 8: 877-81.
7. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res* 1982; 61: 1444-1446.
8. Lee W. Experimental Study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped* 1990; 98: 231-41.
9. Harrel A, Binderman DS. Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. (*Suppl Calcif Tissue Res* 1977; 22: 202-07.
10. Wong A, Reynolds E, West V. The effect of acetylsalicylic on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped* 1992; 102: 360-5.
11. Brent A, Tuncay O. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped* 1986; 89: 312-4.
12. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandins as mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res* 1980; 59: 635-42.
13. Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins-their disappearance from and release into the circulation. *Nature* 1967; 216: 868.
14. Carlson LA. Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandins E1 in man. *Act Med Scand* 1968; 183: 423.
15. Mizushima Y, Yanagawa A. Prostaglandin E1 is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular disease in man. *J Pharmacol* 1983; 35: 666-7.
16. Griene WG, Johnson GK, Moore R et al. Prostaglandin E (PGE) and Interleukin 1-β levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped* 1994; 105: 369-74.