



Efecto de estrógenos y progestinas en la formación inicial de osteoclastos inducidos por estrés mecánico

Verónica Solís Guerrero,* José Francisco Gómez Clavel*

* Especialidad en Ortodoncia.

Resumen

El papel fisiológico de las hormonas sexuales en el hueso alveolar ha tomado gran importancia en el movimiento ortodóncico. 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. Al grupo A, considerado grupo experimental, se le aplicó una dosis de cipionato de estradiol y medroxiprogesterona así como la fuerza de un resorte colocado entre el primero y segundo molar superior. El grupo B, fue el grupo al que se le aplicó el mismo preparado hormonal, pero sin resorte. Y al grupo C se le colocó el resorte, sin aplicación hormonal. **Resultados:** El grupo A presentó un decremento significativo en el número de osteoclastos (16.60 ± 3.9 p < 0.005) comparado con el grupo C (21.30 ± 1.94 p < 0.005). El grupo B que sólo recibió terapia hormonal se comportó significativamente menor a los dos grupos anteriores mostrando un decremento en el número de osteoclastos ($0.8380 \pm .4824$ p < 0.005). **Conclusiones:** Los resultados sugieren que la combinación de estrógeno y progestina utilizada en este estudio generó disminución en la formación inicial de osteoclastos, decreciendo los efectos de la resorción en el hueso alveolar.

Palabras clave: Hormonas sexuales, resorción ósea, recambio óseo, ortodoncia, metabolismo óseo.

Abstract

Sex hormones play an important roll in orthodontic tooth movement. Therefore, the purpose of this study was to determinate the effect of estrogen and progestine combination in osteoclasts formation which was induced by mechanical stress. Material and methods: Thirty Wistar rats were used. The experimental group A received a combination of estrogen and progestine doses and the force produced by nickel-titanium wire appliance placed between upper first and second molar. The group B was injected with hormones such as group A but without nickel-titanium wire appliance. The group C was a control group just received the wire appliance force without hormones. Results: The group A demonstrated significant decrease in the number of osteoclasts (mean 16.60 ± 3.9 p < 0.005) compared with group C (mean 21.30 ± 1.94 p < 0.005). The group B demonstrated significant decrease in the number of osteoclasts compared with groups A and C (mean $0.8380 \pm .4824$ p < 0.005). Conclusion: The findings suggests that this combination of estrogen and progestine caused an important decrease in the initial osteoclasts formation suppressing the effect in bone resorption.

División de Investigación y Posgrado. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. México.

Recibido para publicación:
11-Febrero-2005.

Key words: Sex hormones, bone resorption, orthodontics, bone metabolism.

Introducción

El embarazo, la menopausia y la anticoncepción son algunas de las situaciones en las que se encuentran pacientes que acuden a la clínica dental en búsqueda de tratamiento ortodóncico, estos estados con variaciones hormonales repercuten en el movimiento dental que se realiza durante la mecanoterapia ortodóncica. El embarazo incrementa el recambio en el hueso¹ generando decremento en la densidad mineral y en el volumen óseo,² efecto que se produce por el aumento en la resorción y disminución en la formación de hueso. En algunos casos puede llegar a presentarse una forma poco común de osteoporosis³ con microfracturas que desaparecen en un periodo corto posterior a la lactancia.^{4,5} En la menopausia, en caso de no existir terapia de reemplazo, se presenta un cuadro de osteopenia representado por el decremento en la densidad mineral ósea derivado de la deficiencia de estrógenos.⁶ La terapia anticonceptiva hormonal induce una condición que simula el estado de embarazo, lo cual previene la ovulación; estudios recientes han demostrado que se puede presentar pérdida en la densidad mineral ósea asociada al uso de un anticonceptivo hormonal.⁷⁻⁹

Las hormonas sexuales como los estrógenos y la progesterona (progestinas y progestágenos) han demostrado tener un importante papel en el metabolismo del hueso, ya que actúan conservando el calcio del esqueleto al suprimir la frecuencia de activación del remodelado óseo.^{10,11} El efecto directo de los estrógenos sobre los osteoclastos es mediado por receptores específicos presentes en las células del linaje osteoblástico¹² y osteoclástico, que al ser activados conlleva a un incremento en la expresión de factores de crecimiento y de citocinas.¹³ Lo anterior sugiere que los estrógenos podrían funcionar como mediadores locales de la función osteoblástica.¹¹ Wronski y cols.¹⁴ demostraron que el tratamiento a base de estrógenos provee de completa protección contra el desarrollo de la 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.^{15,16}

Por el contrario, la deficiencia de estrógenos acelera la resorción de hueso alveolar¹⁷ aunado a un incremento en el riesgo de la pérdida dentaria; estos problemas se observan principalmente en mujeres mayores. Tanaka y cols.⁶ afirman que la deficiencia de estrógenos causa un decremento significativo de la masa ósea ubicada en el septum interradicular del primer molar de ratas ovariectomizadas, dicha pérdida ósea se asocia a la acción de la IL-6 e IL-1, y en general a las citocinas aumentadas en el hueso medular y el surco gingival después de la menopausia; estas últimas estimulan la resorción ósea cuando se presenta una disminución de los estrógenos. 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.¹⁸

La progesterona y las sustancias que simulan su acción (progestágenos o progestinas) participan activamente en el recambio óseo¹⁹ 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 periodonto.²⁰ 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.

El movimiento ortodóncico en la clínica puede verse afectado por variaciones en los estados hormonales específicos anteriormente descritos, por lo 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, repartidas en los diferentes grupos de manera equitativa, de aproximadamente 200 gramos (± 50 g). Al grupo **A** se le inyectó el concentrado hormonal y se le colocó un resorte. Al grupo **B** también se le aplicó el anticonceptivo pero sin resorte) y al grupo **C** se le colocó el resorte, sin anticonceptivo. Antes de administrar el medicamento se les realizó un frotis vaginal para conocer la etapa del estro en la que se encontraban. La dosis que se inyectó fue una combinación hormonal de acetato de medroxiprogesterona (MPA) acompañado de cipionato de estradiol (producto que lleva el nombre comercial de Cyclofemina®); la concentración fue de 1:1 y la dosis ponderada de .02 mL por vía parenteral a los grupos previamente mencionados (A y B), respetando el periodo en el que alcanza su máxima concentración en el organismo.²¹ Al grupo A y al grupo C se les colocó el resorte que consistía en un alambre de NI-TI de calibre .012" (Dentaurum) diseñado para generar una fuerza promedio de 10 g en dirección bucal a la altura de los primeros molares superiores, el alambre NI-TI tiene la propiedad de ser superelástico,²² lo que brindó la ventaja de no necesitar activación posterior a la aplicación. Todas las ratas fueron sacrificadas por sobredosis. En el cuadro I se representan cronológicamente los procedimientos que recibieron los diferentes grupos.

Una vez sacrificados los animales se les disecó el maxilar superior y se fijó en amortiguador de formaldehído con picrato durante 48 horas, posteriormente se descal-

Grupo	Día						
	1	2	3	4	5	6	7
A	Anticonceptivo				Resorte		Sacrificio
B	Anticonceptivo	-----	-----	-----	-----	-----	Sacrificio
C	-----	-----	-----	-----	Resorte	-----	Sacrificio

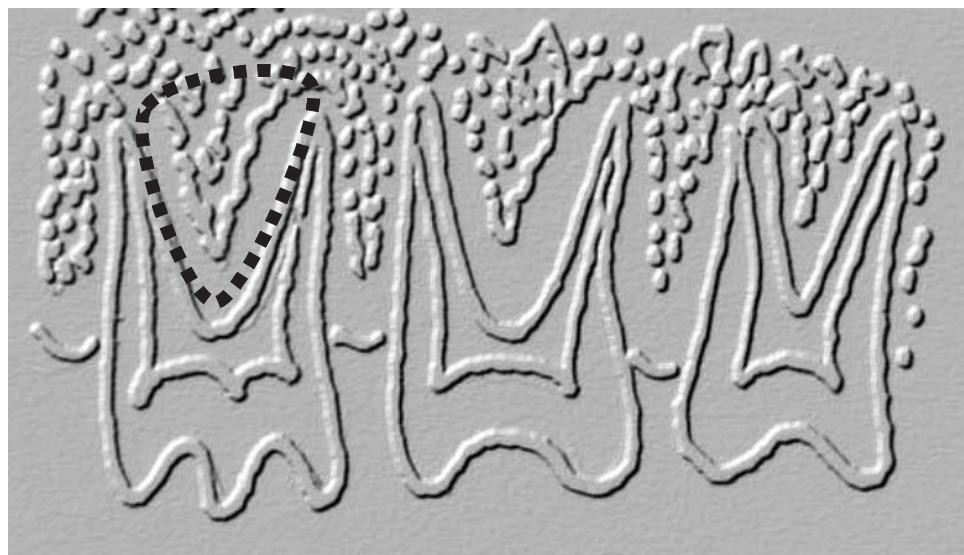


Figura 1. Área de interés para la observación histológica (figura punteada) en el septum interradicular del primer molar superior.

cificó con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) a pH 7.4 durante 28 días o hasta que radiográficamente no se observaron zonas de calcificación. A todos los maxilares se les deshidrató en alcoholos crecientes para incluirse en paraplast y obtener cortes seriados de 5 micras que fueron teñidos con hematoxilina y eosina.

El examen histológico se enfocó al número de osteoclastos que se ubicaban en el septum interradicular (*Figura 1*) de los primeros molares superiores, con el propósito de valorar el grado de resorción ósea.

Resultados

Los resultados obtenidos en esta investigación del efecto que generaron las hormonas en el hueso alveolar, se vieron reflejados en el número de osteoclastos presentes en cada grupo. En el *cuadro II* se muestran los valores correspondientes a la media de cada grupo, así como la desviación estándar. Los resultados de los grupos fueron evaluados inicialmente por análisis de varianza (ANOVA). También se utilizó la prueba Post Hoc de Tukey, para identificar si las diferencias eran significativas entre los grupos.

El grupo A (*Figura 2*) presentó un decremento significativo en el número de osteoclastos con una media de 16.60 ± 3.9 ($p < 0.005$) comparado con el grupo C cuya media fue de 21.30 ± 1.94 ($p < 0.005$). El grupo B (*Figura 2*) que sólo recibió terapia hormonal se comportó significativamente menor a los dos grupos anteriores, mostrando un decremento en el número de osteoclastos $0.8380 \pm .4824$ ($p < 0.005$).

Discusión

Este estudio demuestra que las concentraciones elevadas de estrógenos y progestinas, originan una disminución en la formación de osteoclastos, en el septum interradicular de dientes que están recibiendo estrés mecánico, esta disminución de osteoclastos se asocia a un decremento en el recambio óseo, datos que coinciden con los obtenidos por Wronski y cols.,¹⁴ mismos que estudiaron el recambio óseo en ratas ovariectomizadas con diferentes dosis de estrógenos; también Horsman y cols.,¹⁵ Riis y cols.,¹⁶ Jin y cols.,²³ concluyeron que el estrógeno promueve la formación de hueso alveolar e inhibe la resorción ósea.

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 varios autores.²⁴⁻²⁷

Se demostró que el cipionato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona contenidos en el preparado hormono-

nal, 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 es otra importante hormona sexual circulante que al parecer no está relacionada con los marcadores de resorción sino que se le considera participante en la formación ósea,^{1,16,19} esto se debe a que existen receptores para esta hormona en células de linaje osteoblastico (Scheven y cols.;²⁸ Eriksen y cols.²⁹ Actualmente

Cuadro II. Osteoclastos por grupo.

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

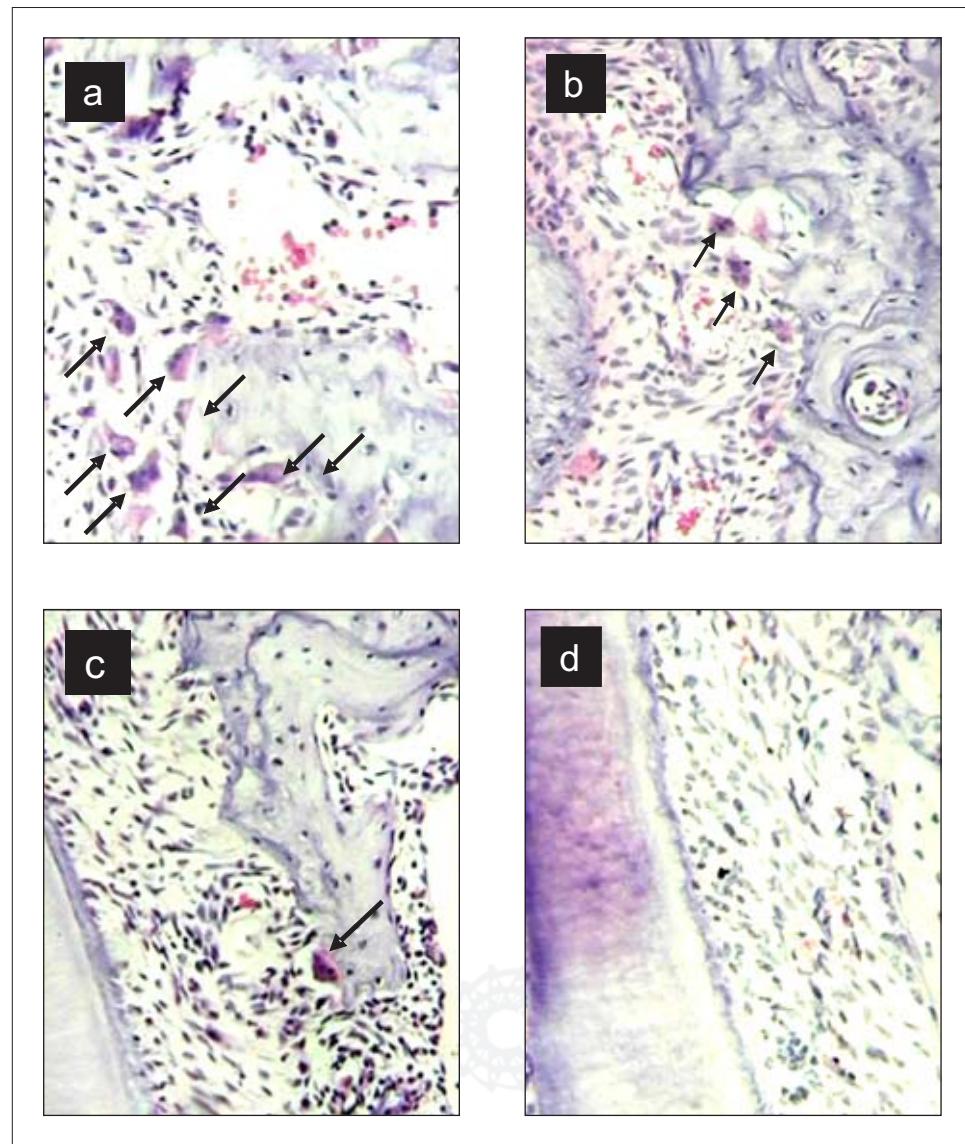


Figura 2. Microfotografía de corte histológico del grupo C, muestra presencia abundante de osteoclastos (a); microfotografía del grupo A, muestra osteoclastos en la superficie ósea, sin embargo, en menor número que los encontrados en el grupo C (b); microfotografía que muestra la escasa (c) y en algunos casos nula (d) presencia de osteoclastos en el grupo que sólo recibió terapia hormonal sin estímulo mecánico.

se han asociado algunas progestinas a la pérdida en la densidad mineral ósea, como es el caso de la medroxiprogesterona.⁷⁻⁹ 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.^{1,10,24,25}

La información obtenida deja en claro que la combinación hormonal utilizada en este estudio disminuye la resorción en el trabeculado óseo en etapas iniciales del movimiento ortodóncico. 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 nivel de estrógenos y progesterona en el organismo.

Bibliografía

8. Cross N, Hillman L, Allen S, Krause G, Vieira N. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-523.
2. Tojo Y, Kurabayashi T, Honda A, Yamamoto Y, Yahata T, Takakuwa K, Tanaka K. Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1880-185.
3. Fink E. Osteoporosis Pathogenesis. European Calcified Tissue Society 2000. www.ectsoc.org
4. Jensen JE, Mortensen G. Pregnancy associated osteoporosis. En: Fink E. Osteoporosis Pathogenesis. European Calcified Tissue Society 2000. www.ectsoc.org
5. Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition* 2000; 16 : 1052-1055.
6. Tanaka M, Ejiri S. Effect of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. *J Periodont Res* 2002; 37: 161-165.
7. Berenson AB, Breitkipf CR, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. Effect of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 899-906.
8. Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 17-21.
9. Bunsen NH. Bone mineral density in adolescent women using depot medroxyprogesterone acetate. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16: 57-62.
10. Frost HM. *Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases*. Springfield, 1973, Charles C. Thomas.
11. Schwartz Z, Dean DD, Lohmann CH, Boyan BD. *The physiology of bone*. In: Wilson TG, Kornman K, Fundamentals of Periodontics, 2nd edition. Quintessence Publishing Co. 2003.
12. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241: 84-86.
13. Oursler MJ, Pyfferoen J, Osdoby P. Osteoclasts express mRNA for estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 517.
14. Wronski T, Cintrón M. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988; 123: 2.
15. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BEC. Prospective trial of estrogen and calcium in postmenopausal women. *Br Med J* 1977; 2: 789-792.
16. 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.
17. Roberts WE, Hohlt WF, Arbuckle GR. The supporting structures and dental adaptation. In: Charles McNeill. *Science and practice of occlusion*. Quintessence Publishing Co. Inc, 1997: 79-92.
18. Yamashiro T, Yamamoto T. Influence of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res* 2001; 80: 1858-1861.
19. 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.
20. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K. Influence of sex hormones on periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 671-681.
21. PLM. *Cyclofémima*, Laboratorios Carnot. Reg. No. 319M93 SSA IV.
22. Burstone CJ, Qin B, Morton YJ. Chinese NiTi wire: A new orthodontic alloy. *Am J Orthod* 1985; 87: 445-452.
23. Jin Z, Ding Y, Li X. Effects of estrogen on experimental tooth movement in osteoporosis rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000; 35: 55-57.
24. Roberts WE. *Fisiología, metabolismo y biomecánica del hueso en la práctica ortodóntica*. En: Graber TM, Vanarsdall RL. *Ortodoncia. Principios y Técnicas*. 2^a edición. Ed. Panamericana. 1999.
25. Proffit WR. *Ortodoncia Contemporánea. Teoría y Práctica*. Harcourt. 2001.
26. Kazuo T, Yasuko I, Mamoru S. Biomechanical behavior of the periodontium before and after orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1995; 65: 123-128.
27. Reitan K, Rygh P. Principios y reacciones biomecánicas. En: Graber TM, Vanarsdall RL. *Ortodoncia. Principios y Técnicas*. 2^a edición. Ed. Panamericana 1999.
28. Scheven BA, Damen CA, Hamilton NJ, Verhaar HJ, Duurstra SA. Proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in Vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 54-60.
29. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241, 84-86.

Reimpresos

Verónica Solís Guerrero

Corona Núm. 3, Pastores. Naucalpan,

Edo. de México. 53340

55 60 24 49/04455 25 10 96 17

verosolis@mi-dentista.org

Este documento puede ser visto en:

www.medigraphic.com.adm