



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

MASTER UNIVERSITARIO EN ORTODONCIA Y ORTOPEDIA FACIAL

**REGULACIÓN DEL MOVIMIENTO DENTARIO ORTODÓNCICO
POR LOS ESTRÓGENOS**

DIANA PEREIRO GÓMEZ

Proyecto fin de Máster

CURSO 2011-12



UNIVERSIDAD DE OVIEDO



ASTURIAS
CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
MASTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA DENTOFACIAL

REGULACIÓN DEL MOVIMIENTO DENTARIO ORTODÓNCICO POR LOS ESTRÓGENOS

Trabajo Fin de Máster

Diana Pereiro Gómez

Tutor:
PROF. DR. FÉLIX DE CARLOS VILAFRANCA



Prof. Dr. Félix de Carlos Villafranca

CERTIFICO QUE:

El trabajo titulado “REGULACIÓN DEL MOVIMIENTO DENTARIO ORTODÓNCICO POR LOS ESTRÓGENOS” presentado por **D.^a Diana Pereiro Gómez** ha sido realizado bajo mi dirección y cumple los requisitos para ser presentado como Trabajo de Fin de Máster en Ortodoncia y Ortopedia Dento-Facial.

Oviedo, 30 de mayo de 2012

Fdo.: Prof. Dr. Félix de Carlos Villafranca.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	12
2.1. Movimiento dentario	12
2.1.1. Biología del movimiento dentario.....	12
2.1.2. Fases del movimiento dentario.....	16
2.2. Estrógenos	18
2.2.1. Introducción.....	18
2.2.2. Biosíntesis y regulación de estrógenos.....	19
2.2.3. Funciones de los estrógenos.....	22
2.2.4. Ciclo estrogénico fisiológico.....	23
2.2.5. Receptores de estrógenos.....	25
2.2.6. Localización de receptores de estrógenos en el diente y/o complejo dento-alveolar.....	26
3. OBJETIVOS	31
4. MÉTODOS DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS	32
5. DISCUSIÓN: ESTRÓGENOS Y MOVIMIENTO DENTARIO	34
5.1. Efectos de los estrógenos sobre los tejidos periodontales mediante la expresión de receptores estrogénicos	34
5.2. Menarquia - menopausia	36
5.3. Anticonceptivos hormonales	39
5.4. Bloqueo de receptores (cáncer de mama, ovario)	41
6. CONCLUSIONES	43
7. BIBLIOGRAFÍA	44



TABLA DE ILUSTRACIONES

- Figura 1.** Estrógenos humanos más importantes. (Tomado de Devlin T.M.: Bioquímica. Ed. Reverté. Segunda edición. Tomo II, pág. 736).....**18**
- Figura 2.** Vía principal de síntesis de hormonas esteroides en el ovario (Tomado de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14^a Edición. Vol. II, pág. 2387).....**20**
- Figura 3.** Control neuroendocrino de la secreción de gonadotropinas en mujeres. (Tomado de <http://163.178.103.176/CasosBerne/8hEndocrino/Caso50-1/HTMLC/CasosB2/Dos/Dos1.html>).....**21**
- Figura 4.** Funciones de los estrógenos en todo el cuerpo. (Tomado de www.nature.com/nrendo/journal/v7/n12/fig_tab/nrendo.2011.122_F3.html).....**22**
- Figura 5.** Relaciones hormonales del ciclo menstrual humano. (Tomado de <http://163.178.103.176/CasosBerne/8hEndocrino/Caso50-1/HTMLC/CasosB2/Dos/Dos1.html>).....**24**
- Figura 6.** Mecanismo de acción de las hormonas con receptores intracelulares. (Tomado de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14^a Edición. Vol. II, pág. 2236).....**26**
- Figura 7.** Tinciones inmunocitoquímicas de REs alfa y beta en células humanas de LP y REs alfa y beta en células tumorales humanas de cáncer de mama MCF7. (Tomado de Jönsson et al., 2004. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol. 49:85-88).....**29**



Figura 8. Concentración hormonal en plasma durante el ciclo ovárico normal y durante el ciclo con anticonceptivo oral de combinación. (Tomando de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14^a Edición. Vol. II, pág. 2402).....**40**

TABLAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline.....**32**



RESUMEN

La influencia de todos los procesos sistémicos que puedan afectar a la fisiología general y metabolismo óseo es clave en la regulación del movimiento dentario durante el tratamiento ortodóncico. Los niveles de secreción endógena, así como la administración farmacéutica exógena de las hormonas sexuales femeninas, los estrógenos, pueden influenciar la remodelación tisular ortodóncica y afectar al inicio, mantenimiento o cese del movimiento dentario, ya que a estas hormonas, entre otras funciones, se les atribuye una acción metabólica reguladora a nivel de tejido óseo en el esqueleto humano. En este trabajo de revisión se ha investigado el posible efecto y mecanismo de acción de los estrógenos en la regulación del movimiento dentario ortodóncico por mediación de los receptores estrogénicos específicos presentes en el componente celular de hueso alveolar y ligamento periodontal, RE-alfa y RE-beta. La expresión de estos receptores daría como resultado un aumento de la producción de citoquinas y demás factores reguladores de actividad osteoclástica. Es posible además una acción directa sobre estas células, provocando la apoptosis de osteoclastos a través de la unión del estrógeno y receptor presente en las mismas, mayoritariamente RE-beta. Existe además una acción sobre la diferenciación de precursores osteoblásticos encargados de la formación ósea, favoreciendo la producción de alcalin-fosfatasa y osteocalcina, entre otros. A lo largo del ciclo estrogénico, durante el período fértil, la producción de estas hormonas fluctúa de manera que dependiendo del momento o fase en que la fuerza ortodóncica sea aplicada, la tasa de movimiento podría verse afectada, siendo mayor en la fase de menor secreción estrogénica. En situaciones de déficit de hormona, la rapidez de los tratamientos ortodóncicos podría verse favorecida, aunque esta situación podría afectar negativamente a la consolidación de la corrección, provocando una mayor recidiva terapéutica. El uso de medicaciones en cuya composición se incluyan los estrógenos podría significar también una interacción sobre el tratamiento ortodóncico. Este sería el caso de las terapias hormonales sustitutivas, actualmente en desuso, y los fármacos anticonceptivos, los cuales disminuyen la producción endógena estrogénica actuando sobre su regulación a nivel hipotalámico. No está clara la acción de estos fármacos sobre el movimiento dentario ortodóncico y no aparece suficientemente reflejada en la literatura, siendo necesarios más estudios que la investiguen.



Palabras clave: estrógenos, movimiento dentario, receptor estrogénico, células del ligamento periodontal, hueso alveolar.



SUMMARY

The influence of all systemic processes that may affect the overall physiology and bone metabolism is critical in the regulation of orthodontic tooth movement. Endogenous secretion levels, as well as the pharmaceutical administration of exogenous female sex hormones, estrogen, can influence orthodontic tissue remodeling and affect the initiation, maintenance or suppression of tooth movement, since these hormones, among other functions, are given a metabolic regulatory action in human skeletal bone tissue. This review has investigated the possible effect and mechanism of action of estrogen in the regulation of orthodontic tooth movement through the mediation of specific estrogen receptors present in the cellular component of alveolar bone and periodontal ligament, ER-alpha and ER-beta. The expression of these receptors would result in an increased production of cytokines and other regulatory factors of osteoclast activity. It is also possible a direct action on these cells, causing apoptosis of osteoclasts through the binding of estrogen receptor present in them, mainly RE-beta. There is also an action on the differentiation of osteoblast precursors responsible for bone formation, favoring the production of alkaline phosphatase and osteocalcin, among others. Throughout the estrogenic cycle, during the fertile period, the production of these hormones fluctuates so that depending on the moment or phase in which the orthodontic force is applied, the rate of movement could be affected, being higher in the phase of reduced estrogen secretion. In hormonal deficit situations, the rate of orthodontic treatment may be favored, although this situation could adversely affect the consolidation of the correction, resulting in greater therapeutic relapse. The use of medications whose composition includes estrogen could also mean an interaction on orthodontic treatment. This is the case of hormone replacement therapies, which have no use at the present time, and contraceptive drugs, which decrease endogenous estrogen production by acting on its regulation at the hypothalamic level. It is no clear the action of these drugs on orthodontic tooth movement and it does not appear sufficiently reflected in the literature, being necessary more studies on it.

Keywords: Estrogen, tooth movement, estrogen receptor, periodontal ligament cells, alveolar bone.



1. INTRODUCCIÓN:

El movimiento dentario ortodóncico tiene como base biológica la existencia de diferentes procesos o reacciones tisulares, los cuales tienen lugar como respuesta a la aplicación prolongada de fuerzas mecánicas controladas. Dichas fuerzas tienen como resultado la aparición de zonas de presión y tensión en el ligamento periodontal y hueso alveolar, causando una remodelación de los mismos y dando lugar al desplazamiento dentario. Esto tiene lugar gracias a un proceso inflamatorio que engloba diferentes mediadores o moléculas como los osteoclastos, osteoblastos, neuropéptidos, o citoquinas, además de otros cambios en la inervación y vascularización del complejo dento-alveolar (Gameiro et al., 2007). Por tanto, todas las situaciones que afecten la fisiología general o metabolismo óseo (densidad ósea, mineralización, turnover óseo, diferenciación osteoclástica) jugarán un papel importante en la regulación de la tasa de movimiento dentario, afectando a la duración esperada del tratamiento ortodóncico. Es importante, por tanto, conocer la influencia de los principales factores sistémicos que puedan afectar el inicio, el mantenimiento o el cese del movimiento dentario.

Otro factor a considerar es la interacción entre determinados agentes farmacológicos y la remodelación tisular ortodóncica. Algunos preparados farmacéuticos aumentan la producción local de factores reguladores del movimiento dentario, estimulando su síntesis o administrando análogos sintéticos. En otros casos, actúan contra el efecto de estos reguladores por inhibición selectiva de su síntesis o mediante el bloqueo de sus principios activos (Bartzela et al., 2009).

Por tanto, es importante conocer y tener en cuenta todas aquellas situaciones sistémicas y tratamientos farmacológicos que afecten al paciente ortodóncico y que puedan presentarse más comúnmente. Una de estas situaciones más comunes es el empleo de medicaciones hormonales, ya sea en mujeres jóvenes o en mujeres de edad más avanzada como tratamiento frente a la menopausia y/o osteoporosis. Dado que un número muy significativo de los pacientes que demandan ortodoncia son mujeres, cada vez más adultas, el conocimiento de los posibles efectos que estas medicaciones o situaciones hormonales tengan sobre el movimiento dentario cobra gran importancia.



El presente trabajo de revisión tiene como objetivo conocer los posible efectos que las principales hormonas sexuales esteroideas femeninas, los estrógenos, tienen sobre el tratamiento ortodóncico y más concretamente sobre el movimiento dentario, ya sea a través de su síntesis por el organismo a lo largo del ciclo estrogénico fisiológico, o mediante su incorporación a través de los principales tratamientos hormonales.



2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1. Movimiento dentario.

2.1.1. Biología del movimiento dentario:

Ante la aplicación de un estímulo mecánico en el diente, como puede ser una fuerza ortodóncica, se produce una respuesta en todos los tejidos circundantes a dicho diente, produciéndose una remodelación en el ligamento periodontal y hueso alveolar adyacente. Esto se basa en el hecho de que todo cambio en la carga mecánica sobre un sistema biológico produce una determinada tensión que tiene como consecuencia una modificación en las respuestas celulares como adaptación del sistema a las condiciones cambiantes (Henneman et al., 2008). Por todo ello, es necesario conocer los procesos biológicos y mecánicos que acontecen durante el movimiento dentario ortodóncico.

El ligamento periodontal es un tejido conjuntivo fibrilar que une el diente al hueso alveolar. Tiene una alta densidad celular. Funcionalmente, estas células se podrían dividir en varios grupos:

- Células formadoras y resortivas:
 - Fibroblastos: remodelan de manera constante los haces de colágeno del ligamento periodontal.
 - Osteoblastos: pueden ser activos y realizar la síntesis de las laminillas óseas, o inactivos o de reserva, los cuales serían activados por las fuerzas tensionales ortodóncicas para formar hueso.
 - Cementoblastos: distuibuídos en la zona cementógena.
 - Osteoclastos: presentes en el tejido periodontal normal debido a la existencia continuada de procesos de resorción y aposición ósea.
 - Cementoclastos: su acción solo se manifiesta en procesos patológicos o en la rizolisis fisiológica de dientes temporales.
- Células defensivas: macrófagos, mastocitos y eosinófilos.
- Células epiteliales de Malassez: no funcionales.



- Células madre ectomesenquimales: permanecen alrededor de los vasos sanguíneos y se diferencian hacia fibroblastos, cementoblastos u osteoblastos.

En cuanto al componente fibrilar del ligamento periodontal, este contiene varios tipos de fibras, colágenas, reticulares, elásticas, oxitalámicas y de elaunina, siendo las primeras las más abundantes dentro de este tejido. Estas están constituídas principalmente por colágeno tipo I, III y V. Todas estas fibras se distribuyen desde el cemento en la porción radicular del diente hasta el hueso alveolar adyacente al mismo.

Las principales funciones del ligamento periodontal son de tipo físico: inserción del diente a la estructura ósea y conservación de tejidos gingivales en relación correcta con el diente, resistencia contra el impacto de fuerzas oclusales y transmisión de las mismas al hueso alveolar, además de aportar el revestimiento para la protección de vasos y nervios frente a lesiones por fuerzas mecánicas. Tiene también otras funciones importantes como son la función formativa por parte de su componente celular, el cual interviene en la resorción y formación de cemento y hueso que tiene lugar tanto en el movimiento dentario provocado como en el movimiento dentario fisiológico. Asimismo, el ligamento periodontal también posee una función sensitiva y nutricional al cemento, hueso y encía a través de vasos sanguíneos y drenaje linfático. Está innervado por fibras sensitivas capaces de transmitir sensaciones táctiles, presión y dolor.

Una de las principales teorías que intenta explicar los procesos biológicos que tienen lugar como respuesta a la aplicación de fuerzas ortodóncicas y que resultan en la generación de movimiento dentario, es la teoría de la presión- tensión, según la cual se distinguirían dos zonas a nivel del espacio periodontal: la de resorción o presión y la de tensión o aposición ósea (Von Böhl et al., 2009).

En el proceso que da lugar al movimiento dentario posterior al estímulo mecánico ortodóncico podrían distinguirse varios estadios:

El primero de ellos se produciría como resultado de la tensión sobre la matriz extracelular y el flujo de líquido en el espacio periodontal. Inmediatamente después de la fuerza ortodóncica, existe un cierto movimiento del diente dentro de su alveolo



dependiente de las dimensiones y propiedades del ligamento. En el lado de aposición se produce un estiramiento de las fibras de colágeno por deformación tensional, mientras que en el lado de la futura resorción ósea, lo que tiene lugar es una deformación compresiva del ligamento que lleva a la relajación de las fibras colágenas. Estas fibras se encargan de la transmisión de la fuerza al hueso alveolar en el lado de aposición ósea, cuya reacción es dependiente del efecto ejercido sobre sus células por el flujo de líquido generado en el espacio periodontal por el estímulo mecánico. Los osteocitos presentes en el hueso se encuentran interconectados por medio de canalículos que recorren la estructura ósea a través de los cuales se transmite el flujo de líquido anterior, produciéndose así la activación de estas células. Sin embargo, en áreas de reducido flujo de líquido en los canalículos, como es el lado de resorción ósea, ocurre lo contrario. En esta zona se produce apoptosis de osteocitos, situación que atrae a otros elementos celulares como los osteoclastos.

Existen otras teorías que intentan dar explicación a esta respuesta por parte de las células del hueso alveolar basándose en la fatiga que la fuerza ejercida produciría sobre el componente óseo, lo que daría lugar a microfracturas y posterior apoptosis de osteocitos y atracción de osteoclastos al área de resorción (Taylor y Lee, 2003).

La siguiente fase englobaría todos los efectos y respuestas celulares provocadas por la deformación directa de las células del ligamento periodontal por la fuerza ortodóncica, además de la deformación indirecta que el flujo de líquido ejerce sobre las mismas. Esto es posible gracias a elementos de la matriz celular como son las proteínas transmembrana o integrinas, a través de las cuales se transmite la tensión al citosqueleto y se inician varias reacciones intracelulares:

- Los fibroblastos del ligamento periodontal producen citocinas y otros mediadores, además de metaloproteinasas encargadas de la degradación de colágeno (Snoek-van Beurden y Von-den Hoff, 2005).
- Los osteoclastos son también sensibles a la estimulación directa mecánica, frente a la cual reaccionan liberando prostaglandinas y otros productos celulares.



- Los osteocitos en el interior del hueso responden al flujo de líquido en los canalículos por medio de la activación de receptores celulares específicos, produciendo mediadores como el óxido nítrico (NO), prostaglandinas, citocinas y factor alfa de necrosis tumoral. Algunos estudios sostienen que estas citocinas pueden activar precursores de los osteoclastos en el lado de resorción, mientras que en el lado de aposición, el NO inhibiría la actividad osteoclástica (Henneman et al., 2008).

Asimismo, los osteocitos activados también son responsables de estimular a precursores en el ligamento periodontal para su diferenciación en osteoblastos mediante la síntesis de proteínas morfogénicas óseas y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los osteoblastos se encargan de realizar la degradación de la capa no mineralizada del osteoide para que posteriormente sea posible el anclaje de los osteoclastos diferenciados a la superficie ósea. Dicho anclaje es llevado a cabo gracias a osteopontinas producidas por osteoblastos y osteocitos.

Además de los osteocitos, los osteoblastos y fibroblastos en el ligamento periodontal también estimulan a precursores osteoclásticos en el lado de resorción mediante factores de activación: factor estimulador de colonias celulares, receptor activador del factor nuclear del ligando kappa beta (RANKL), osteoprotegerina y proteínas morfogénicas óseas. En el lado de aposición, la diferenciación de precursores en osteoblastos encargados de la formación ósea depende de la producción de alcalin-fosfatasa, osteocalcina y otras proteínas por parte de las células del ligamento periodontal. Estos osteoblastos producen NO, importante mediador en la formación ósea.

La matriz extracelular es degradada por los fibroblastos y osteoblastos. Esto está regulado por factores producidos por dichas células como mediadores inflamatorios (prostaglandinas) y enzimas (metaloproteinasas y catepsinas). Esta degradación es más tarde interrumpida e inhibida, y nueva matriz es también sintetizada para permitir la remodelación de ligamento y hueso alrededor del diente (Bumann et al., 1997).



El último estadio en el proceso del movimiento dentario ortodóncico sería el correspondiente a la actividad que las células activadas y diferenciadas llevan a cabo para la remodelación ósea y periodontal. En el lado de aposición, los osteoblastos producen nuevo hueso, creando capas cada vez más gruesas en las que algunas de estas células quedan atrapadas, convirtiéndose en osteocitos. A la vez es producida nueva matriz del ligamento periodontal para conservar la anchura del mismo, que sobre todo contiene fibras colágenas de tipo I. Mientras tanto, en el lado de resorción ósea, los osteoclastos activados se anclan a la superficie ósea para disolver la matriz inorgánica, dado que la orgánica ya ha sido reabsorbida por enzimas como las catepsinas y metaloproteinasas. Las fibras de ligamento periodontal son también degradadas y reemplazadas por tejido conectivo que contiene mayoritariamente colágeno tipo III.

2.1.2. Fases del movimiento dentario ortodóncico:

Si la tasa de movimiento dentario fuera relativizada a una escala de tiempo, existirían tres fases en el movimiento dentario: fase inicial, fase intermedia y fase final. La primera, inmediatamente después de la aplicación de la fuerza ortodóncica, se caracteriza por un movimiento rápido, atribuido en gran medida al desplazamiento del diente en el espacio periodontal. Después de esta fase inicial, existe un período de estancamiento en la tasa de movimiento, llegando a producirse incluso ausencia del mismo. Esta fase intermedia, de estancamiento, es debida a la hialinización o aparición de tejido necrótico debida a la muerte celular en el área de compresión. Esto no solamente tiene lugar en la fase inicial del movimiento dentario, sino que también ha sido observado en estadios posteriores en algunos casos, lo que podría explicar las diferencias en la tasa de movimiento dentario entre diferentes pacientes (von Böhl et al., 2009). El movimiento permanece estancado hasta que se complete la remoción de todos los tejidos necrosados por células fagocíticas (macrófagos, fibroblastos, preosteoclastos), las cuales invaden el tejido hialinizado desde áreas próximas y proceden a su eliminación. Posteriormente, durante la última fase, la tasa de movimiento dentario se incrementa de modo significativo.



Variaciones individuales en las estructuras anatómicas, en la densidad mineral ósea, o en la actividad celular en el ligamento periodontal y/o hueso alveolar, dan como resultado diferencias en cuanto al movimiento dentario y determinan la tasa de turnover óseo y la reacción del tejido conectivo. Variaciones en los niveles de citoquinas y factores de crecimiento como las prostaglandinas, interleucinas y factor beta de necrosis tumoral afectan el proceso de remodelación ósea, aunque no es exactamente conocido el papel que estos factores desempeñan en la reacción inflamatoria provocada por la necrosis celular (von Böhl et al., 2009).



2.2. Estrógenos.

2.2.1. Introducción:

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas, de tipo femenino principalmente, sintetizadas mayoritariamente por los ovarios y, en menores cantidades, por las glándulas suprarrenales. Se presentan normalmente en tres formas (Figura 1): la primera y más común forma es el estradiol (E2), principal estrógeno ovárico que se presenta mayoritariamente durante la edad fértil y de gran importancia para la regulación del ciclo estrogénico. La segunda forma es la estrona (E1) producida después de la menopausia, cuando disminuye la cantidad total de estrógenos. Por último, la tercera forma es el estriol (E3), producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona y cuya conversión tiene lugar principalmente en el hígado. Esta forma de estrógeno es predominante durante el periodo gestacional.

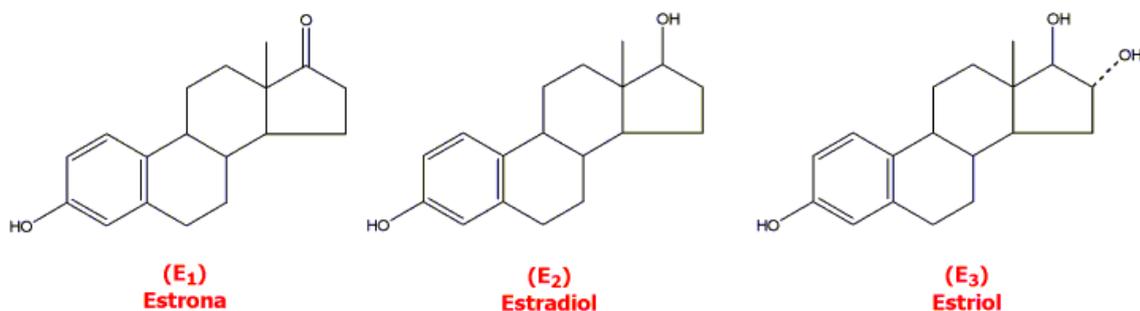


Figura 1.- Estrógenos humanos más importantes. (Tomado de Devlin T.M.: Bioquímica. Ed. Reverté. Segunda edición. Tomo II, pág. 736).

Cada una de esas moléculas es un esteroide de 18 carbonos, que contiene un anillo fenólico A (un anillo aromático con un grupo hidroxilo en el carbono 3), y un grupo b-hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. El anillo fenólico A es la principal característica estructural, de la cual depende la unión selectiva y de alta afinidad a receptores de estrógenos (Duax et al., 1985).



La potencia estrogénica del estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol. Por esta razón se considera al estradiol como el estrógeno principal, aunque los efectos estrogénicos de la estrona están lejos de ser despreciables.

2.2.2. Biosíntesis y regulación de estrógenos:

Al igual que todas las hormonas esteroideas, los estrógenos derivan del colesterol (Figura 2). El ovario es capaz de sintetizar colesterol por sí mismo, aunque también utiliza el que obtiene de las lipoproteínas circulantes como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas. Todos los diferentes tipos celulares del ovario poseen las enzimas necesarias para realizar esta conversión, aunque cada uno de ellos contiene cantidades variables de estas enzimas. En cada compartimiento del ovario predomina un tipo enzimático y por lo tanto, en cada uno de ellos la síntesis de una determinada hormona será mayor que las demás.

La regulación de la síntesis y producción de estrógenos se realiza a través del llamado eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: en el hipotálamo, las neuronas de GnRH liberan hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH) a la circulación portal hipofisaria, donde estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas adenohipofisarias a la circulación periférica. Ambas gonadotropinas (LH: hormona luteinizante y FSH: hormona folículoestimulante) inducen la síntesis de estrógenos por el ovario. Este eje está regulado por mecanismos de feedback o retroalimentación, de manera que la síntesis final de la hormona sexual actúa sobre el hipotálamo modificando la liberación de hormona estimulante de gonadotropinas, y sobre la hipófisis, regulándose así la propia producción estrogénica (Figura 3). Este control es llevado a cabo fundamentalmente por retroalimentación negativa: la secreción de FSH desciende progresivamente a medida que aumentan los niveles de estrógenos; en cambio la secreción de LH se suprime de manera máxima con concentraciones bajas de estrógenos y aumenta como respuesta a la elevación mantenida de estradiol, siendo así un control de retroalimentación positiva. La retroalimentación negativa de los estrógenos actúa



tanto en el hipotálamo como en la hipófisis, mientras que la retroalimentación positiva influye fundamentalmente sobre la hipófisis.

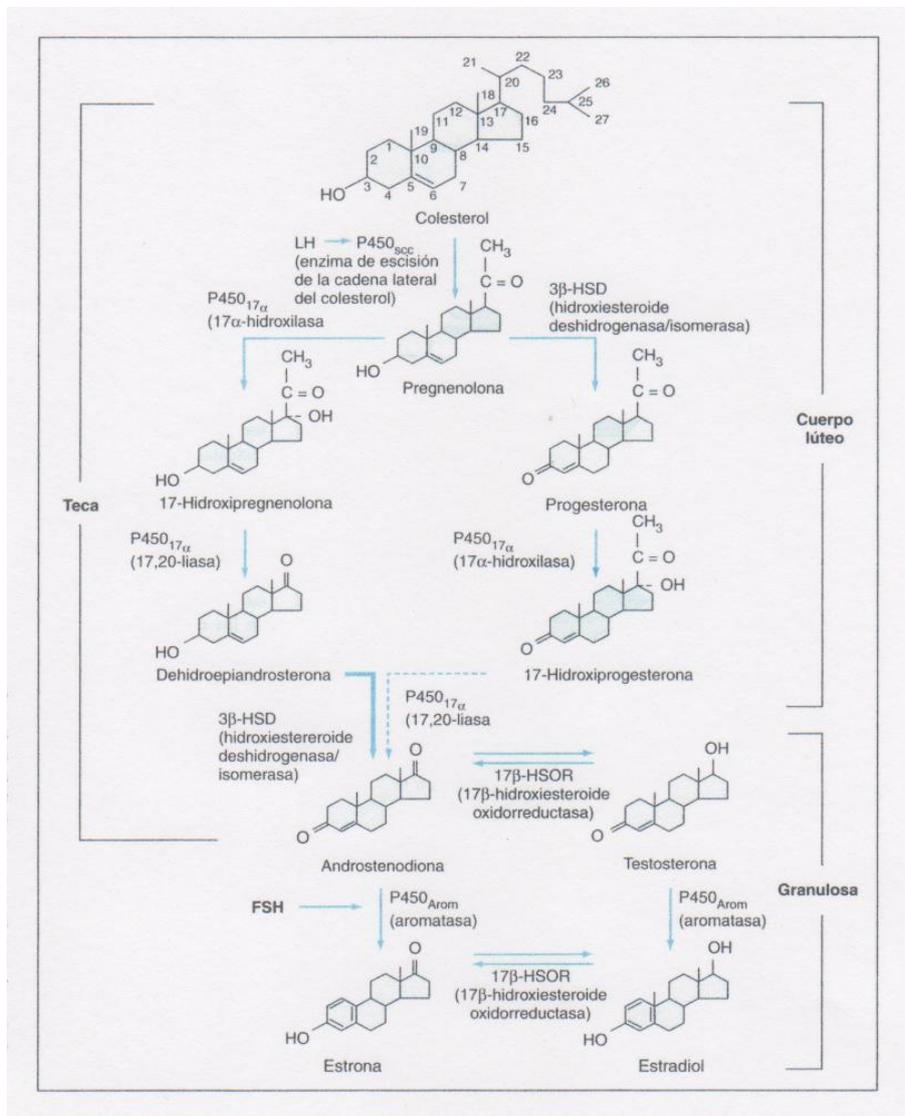


Figura 2.- Vía principal de síntesis de hormonas esteroideas en el ovario (Tomado de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14ª Edición. Vol. II, pág. 2387).

Durante la vida fetal ya se produce secreción pulsátil de gonadotropinas por estímulo de la GnRH, comenzando a actuar dicho mecanismo regulatorio, el cual se mantiene durante el periodo neonatal, para luego disminuir y permanecer prácticamente inactivo durante la niñez, hasta rebrotar en la pubertad. Por tanto, a lo largo de la vida se



producen variaciones en la sensibilidad del mecanismo de feedback, que está principalmente bajo control del sistema nervioso central. Dado que la liberación de hormona liberadora de gonadotropina es intermitente, la liberación de hormonas luteinizante y estimulante del folículo es pulsátil. La naturaleza intermitente, pulsátil, de la liberación de hormona es esencial en la conservación de ciclos menstruales ovulatorios normales puesto que la administración constante de hormona liberadora de gonadotropina daría por resultado cese de la liberación de hormonas LH y FSH, decremento de la producción de estradiol y progesterona y como resultado, amenorrea.

Los lugares principales de acción de la LH y la FSH han sido mostrados en la Figura 2. La LH actúa fundamentalmente regulando la primera etapa de la biosíntesis de hormonas esteroideas. La FSH actúa regulando el proceso final, en que los andrógenos son transformados en estrógenos.

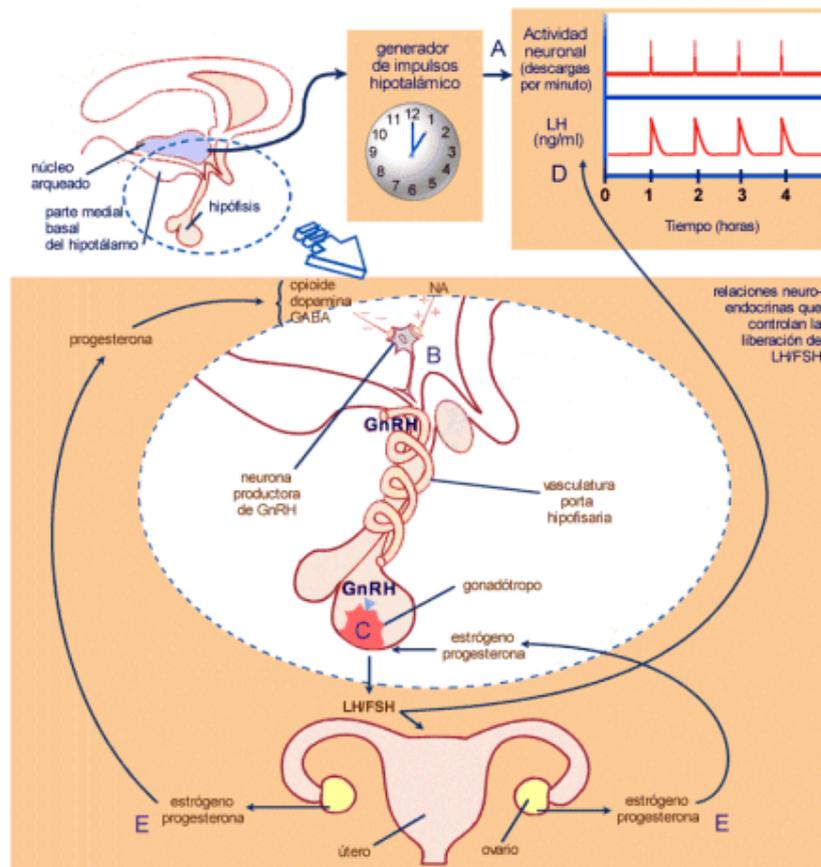


Figura 3.- Control neuroendocrino de la secreción de gonadotropinas en mujeres. (Tomado de http://163.178.103.176/Casos_Berne/8hEndocrino/Caso50-1/HTMLC/CasosB2/Dos/Dos1.html)



2.2.3. Funciones de los estrógenos:

Como principales funciones de los estrógenos se puede destacar su actuación sobre el desarrollo, mantenimiento y funciones de los órganos reproductores femeninos, los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas. Además, tienen efectos metabólicos generales en todo el cuerpo (Figura 4). Uno de ellos es el aumento de la lipogénesis en el tejido adiposo que podría ser un marcador de diferencia en la forma corporal y distribución de grasa en las mujeres.

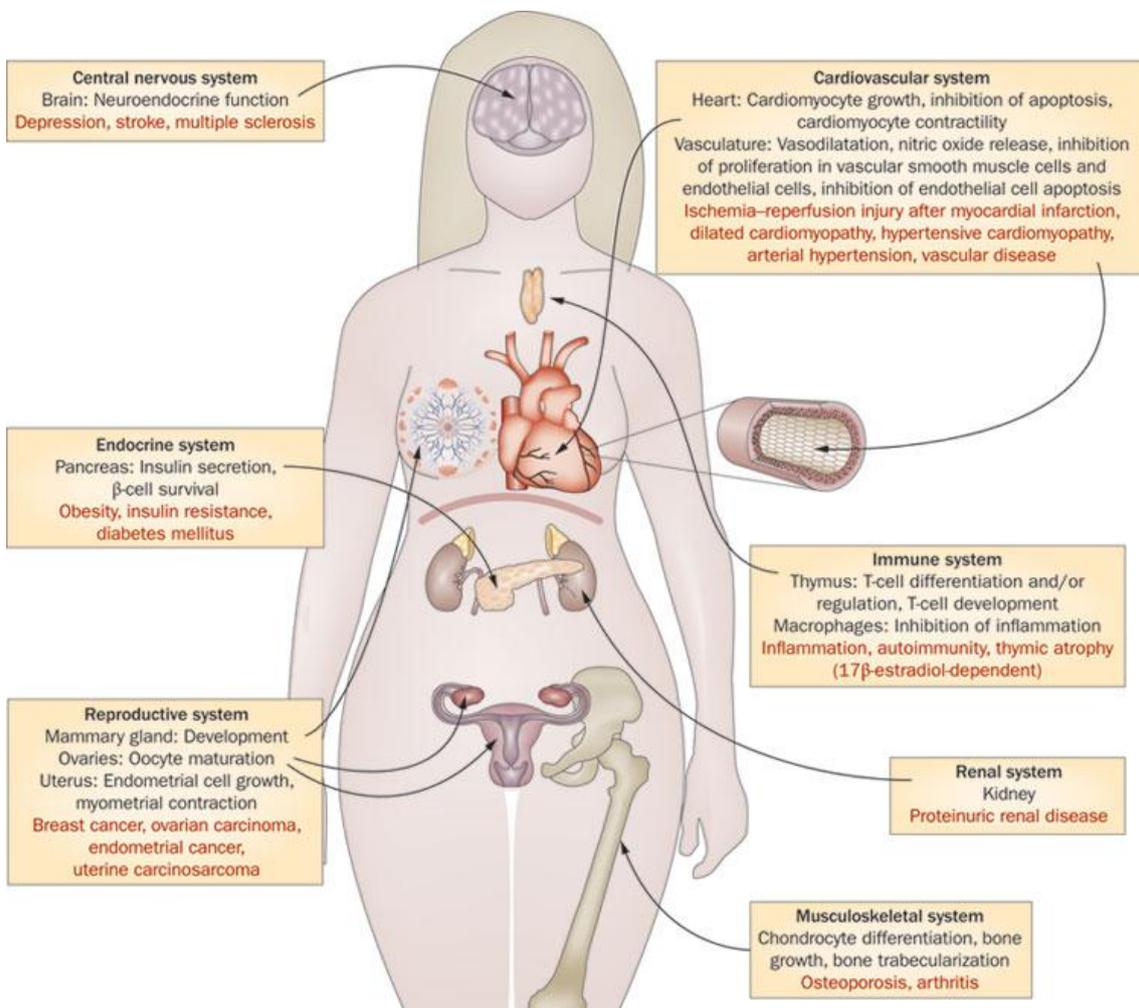


Figura 4.- Funciones de los estrógenos en todo el cuerpo. (Tomado de www.nature.com/nrendo/journal/v7/n12/fig_tab/nrendo.2011.122_F3.html)



Los estrógenos parecen provocar en parte el mantenimiento de la estructura normal de la piel y vasos sanguíneos en mujeres. Tienen también otros efectos sistémicos sobre el metabolismo de los minerales, que contribuyen a un balance positivo de calcio, ayudando a disminuir el índice de resorción ósea al antagonizar el efecto de la hormona paratiroidea (PTH). Influyen sobre el crecimiento de huesos dado el aumento que producen de la actividad osteoblástica, actuando sobre todo en el crecimiento óseo y cierre epifisario durante el período de la pubertad. Por otra parte, tienen efectos importantes en la absorción intestinal, ya que reducen la movilidad de este órgano.

Además, estimulan la síntesis de enzimas que causan crecimiento uterino y alteran la producción y actividad de muchas otras enzimas en el cuerpo, como puede ser el aumento de la síntesis de proteínas de fijación y transporte en el hígado.

Asimismo, actúan sobre el sistema cardiovascular y sobre el mecanismo de coagulación de la sangre, favoreciendo una disminución en el tiempo de coagulación y un aumento en el número de plaquetas. Tienen muchas acciones sobre el metabolismo de lípidos. En general, aumentan un poco las concentraciones séricas de triglicéridos y reducen escasamente las del colesterol total. No obstante, se cree que las acciones de mayor importancia son un incremento de las cifras de lipoproteína de alta densidad (HDL), y disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

2.2.4. Ciclo estrogénico fisiológico.

El ciclo estrogénico o menstrual es un ciclo especial que tiene una duración promedio de 28 días, en el cual se distinguen varias fases: una fase folicular o proliferativa, fase ovulatoria, fase lútea o secretora y por último fase menstrual. Durante todas estas fases existe una fluctuación fisiológica rítmica en los niveles de producción de estrógenos. Esta fluctuación, y en general todas las alteraciones en los ovarios durante este ciclo, depende por completo de las hormonas gonadotropas, FSH y LH, secretadas por la adenohipófisis. A la edad de 9 a 10 años, esta comienza a secretar progresivamente



dichas hormonas, comenzando los ciclos sexuales entre los 11 y 16 años. Al primer ciclo de estos se le denomina menarquia.

La fluctuación rítmica de los niveles de estrógenos durante el ciclo tiene lugar de la siguiente forma: es mínimo durante la fase menstrual, se incrementa gradualmente durante la fase folicular temprana y alcanza un pico máximo 1 ó 2 días antes de la ovulación; después, los niveles decrecen rápidamente, durante la fase lútea se mantienen en un bajo nivel y finalmente disminuyen rápidamente otra vez durante la atrofia del corpus lúteo (Figura 5).

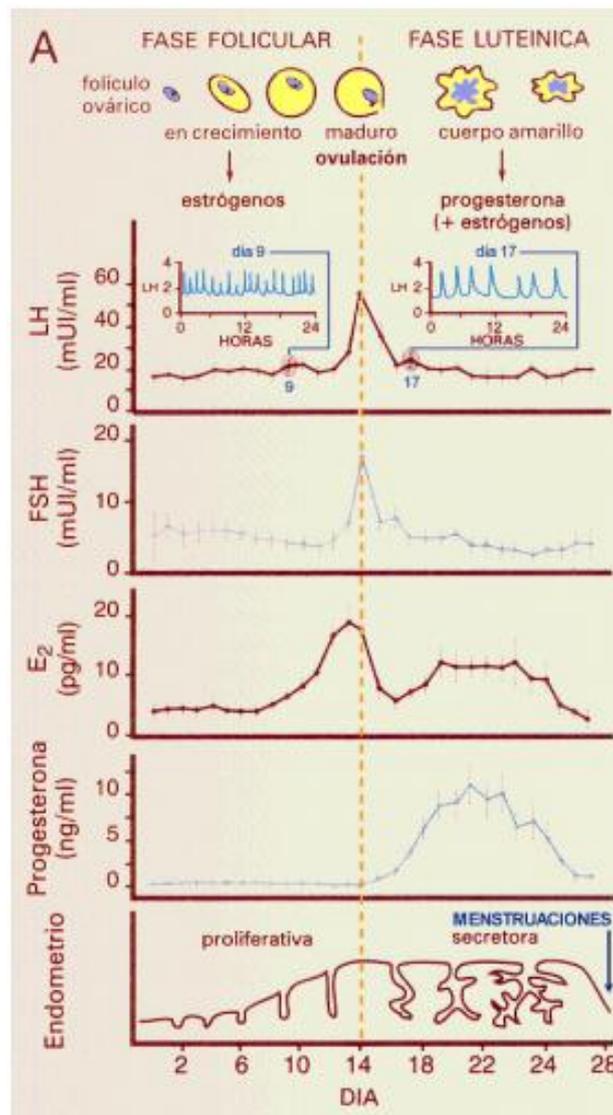


Figura 5.- Relaciones hormonales del ciclo menstrual humano. (Tomado de <http://163.178.103.176/CasosBerne/8hEndocrino/Caso50-1/HTMLC/CasosB2/Dos/Dos1.html>)



Entre los 40 y 50 años, existe una pérdida gradual y progresiva de la función ovárica, habitualmente los ciclos de estrógenos se vuelven irregulares y no se produce ovulación en muchos de ellos. Transcurridos algunos meses o años, los ciclos cesan. Este período durante el cual los ciclos cesan y las hormonas sexuales femeninas disminuyen casi hasta cero se denomina menopausia. La pérdida de estrógenos implica diversos cambios endocrinológicos, somáticos y psicológicos. Con frecuencia provoca notables alteraciones fisiológicas en la función del organismo, siendo una de ellas la disminución de la resistencia y calcificación ósea. Existe una estrecha relación entre la carencia de estrógenos y el desarrollo de osteoporosis, patología caracterizada por una alteración en la densidad ósea y en el balance entre formación y resorción ósea. En el tratamiento de todas las alteraciones de la menopausia, como la osteoporosis, han sido utilizadas terapias de sustitución de estrógenos, actualmente casi en desuso por la supuesta relación de estas con el desarrollo de patologías tumorales, entre ellas el cáncer de mama.

2.2.5. Receptores de estrógenos.

El mecanismo de acción de los estrógenos, como todas las hormonas, tiene lugar a través de la unión a receptores celulares específicos. En el caso de estas hormonas sexuales la localización de estos receptores es a nivel intracelular. La mayor parte de las hormonas esteroideas alcanzan el citoplasma celular mediante un mecanismo que se considera de difusión pasiva por un gradiente de actividad y posteriormente se unen a un receptor proteico específico para formar un complejo hormona-receptor (Figura 6). Este complejo, que puede formarse en el citoplasma o en el propio núcleo, tiene la capacidad de unión con secuencias reguladoras específicas de ADN y controlar la tasa de transcripción de ARN a partir de los genes controlados por este ADN. Como resultado, la síntesis de ARN mensajero (ARNm) aumenta o disminuye y la síntesis de proteínas citoplasmáticas que median los efectos de la hormona se incrementa o se reduce.

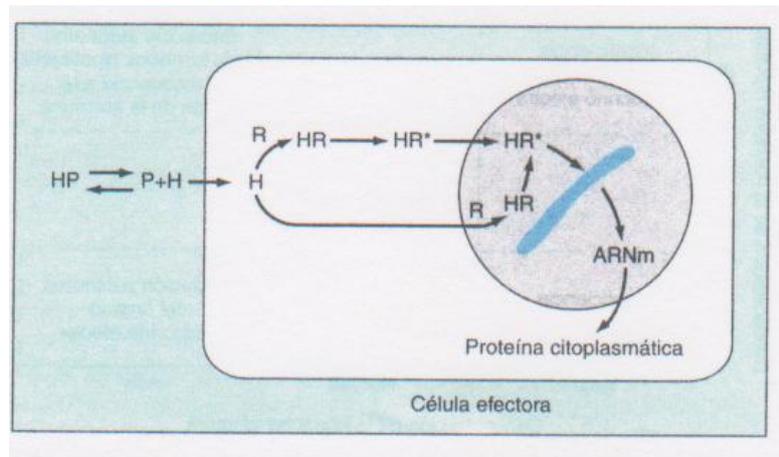


Figura 6.- Mecanismo de acción de las hormonas con receptores intracelulares. H = hormona; P = proteína plasmática de transporte; R = receptor; R* = receptor activado; ARNm = ARN mensajero. (Tomado de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14ª Edición. Vol. II, pág. 2236).

En la actualidad está claro que muchos tejidos no reproductores (ej., hueso, endotelio vascular, hígado, sistema nervioso central y corazón), además de las vías reproductoras femeninas y mamas, expresan cifras bajas de receptores de estrógenos. De este modo, muchas acciones metabólicas de los estrógenos son un resultado directo de fenómenos mediados por receptor en los órganos afectados. La presencia de receptores de estrógenos en hígado, por ejemplo, sugiere que los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el metabolismo de las lipoproteínas se deben en parte a acciones hepáticas directas. Sus efectos sobre fenómenos particulares del metabolismo de minerales, lípidos, carbohidratos y proteínas tienen importancia especial para entender sus acciones farmacológicas.

2.2.6. Localización de receptores de estrógenos en el diente y/o complejo dento-alveolar.

Existen varios estudios que demuestran la existencia de receptores estrogénicos (RE) en el complejo dentoalveolar. Lewko et al., en 1986, realizaron diferentes cultivos celulares a partir de ligamento periodontal humano (LPH) de dientes exodonciados y



analizaron la capacidad que estas células tenían para unirse de manera específica con hormonas esteroideas, además de estudiar la respuesta de crecimiento celular frente a ellas. Demostraron que las células del ligamento periodontal contenían receptores específicos con gran afinidad para varias hormonas esteroideas, entre ellas el estradiol, llegando a la conclusión de que este influenciaba su tasa de crecimiento, inhibiéndola de manera dosis – dependiente. Estos resultados demuestran la funcionalidad de los receptores de estrógenos en el ligamento periodontal y sugieren que el efecto inhibitorio del estradiol sobre la división de las células del ligamento podría estar relacionado con el aumento de movilidad dentaria presente en mujeres embarazadas y en el uso de contraceptivos hormonales.

Existen dos isoformas de receptores estrogénicos (RE): RE-alfa y RE-beta (Kuiper et al., 1996; Tremblay et al., 1997). La expresión de ambas formas ha sido demostrada tanto en células de LPH (Tang et al., 2007; Cao et al., 2007) como en células madre de ligamento periodontal en ratas (Zhang et al., 2011). Los dos juegan papeles importantes en el metabolismo óseo, aunque sus niveles de expresión no parecen estar en igual proporción (Jönsson et al., 2004). Existe gran controversia ante este hecho y son numerosos los estudios que intentan comprobar la expresión de los RE para revelar el mecanismo bajo el cual los estrógenos ejercen sus efectos. Incluso hay autores que hablan de una interrelación entre ambas isoformas y defienden una función inhibitoria del receptor beta sobre la actividad transcritora del receptor alfa (Lindberg et al., 2003).

Parkar et al. (1997) usaron técnicas RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real) para examinar la presencia de transcripción de ARNm por los RE en tejido periodontal y en células periodontales (fibroblastos) cultivadas *in vitro*. Los resultados obtenidos mostraron expresión de receptores andrógenicos pero no estrógenicos en tejidos periodontales y gingivales, por lo cual los autores defienden el hecho de que la inflamación gingival que acontece durante el desequilibrio hormonal *in vivo* podría ser debida a efectos secundarios de los estrógenos y no a una acción directa de los mismos.

En un estudio posterior, Morishita et al. (1999) también analizaron la expresión de ARNm de receptores de estrógenos usando la técnica RT-PCR. Obtuvieron ligamento



periodontal sano femenino a partir de premolares exodonciados por razones ortodóncicas y utilizaron células tumorales de adenocarcinoma de mama humanas MCF7 como control. Como resultado, obtuvieron expresión de RE en ambos tipos celulares, ligamento periodontal y células MCF7, siendo los niveles de expresión muy superiores en estas últimas comparadas con las células periodontales.

Jönsson et al. en 2004, mediante técnicas de inmunohistoquímica, compararon la reactividad de los RE alfa y beta, tanto en células de LPH, como en células MCF7 usadas como control, usando anticuerpos específicos para RE (Figura 7). Encontraron inmunorreactividad de RE-beta pero no de RE-alfa en el núcleo de las células del ligamento, lo que sugeriría que los efectos de la expresión genética de estas células inducidos por los estrógenos estarían mediados mayoritariamente a través de RE-beta. Las células MCF7 mostraron inmunorreactividad de ambos RE alfa y beta.

En 2007, este mismo autor, Jönsson, junto a otros colaboradores, investigó la existencia de expresión a nivel mitocondrial de los receptores beta, además de la expresión a nivel del núcleo celular ya establecida, con el fin de conocer si la estimulación con estrógenos afectaría a la función mitocondrial en las células de LPH. Los resultados mostraron que los RE-beta estaban presentes en las mitocondrias de estas células, llegando a la conclusión de que los estrógenos afectaban la producción energética de las mismas.

Tang et al. (2008) intentaron determinar también la localización a nivel intracelular de ambos subtipos de receptores estrogénicos (alfa y beta) y su nivel de expresión en células de ligamento periodontal en humanos mediante estudios *in vitro*. Demostraron que el RE-beta sería el subtipo dominante y mayormente expresado. Aunque el ARNm de ambos se transcribía en las células, solamente fue detectada expresión proteica a partir de receptores beta, no encontrando diferencias en relación a la procedencia femenina o masculina de dichas células.

Asimismo, otros estudios (Liang et al., 2008; Mamalis et al., 2011), también encontraron una clara mayor expresión de RE-beta frente a RE-alfa en los resultados de sus estudios sobre células de LPH, utilizando técnicas de ARN pequeño de interferencia o ARN de silenciamiento (siRNA). El RE-beta sería el más importante y los efectos de



los estrógenos sobre la transcripción genética en las células periodontales humanas estarían mediados mayoritariamente a través de este receptor.

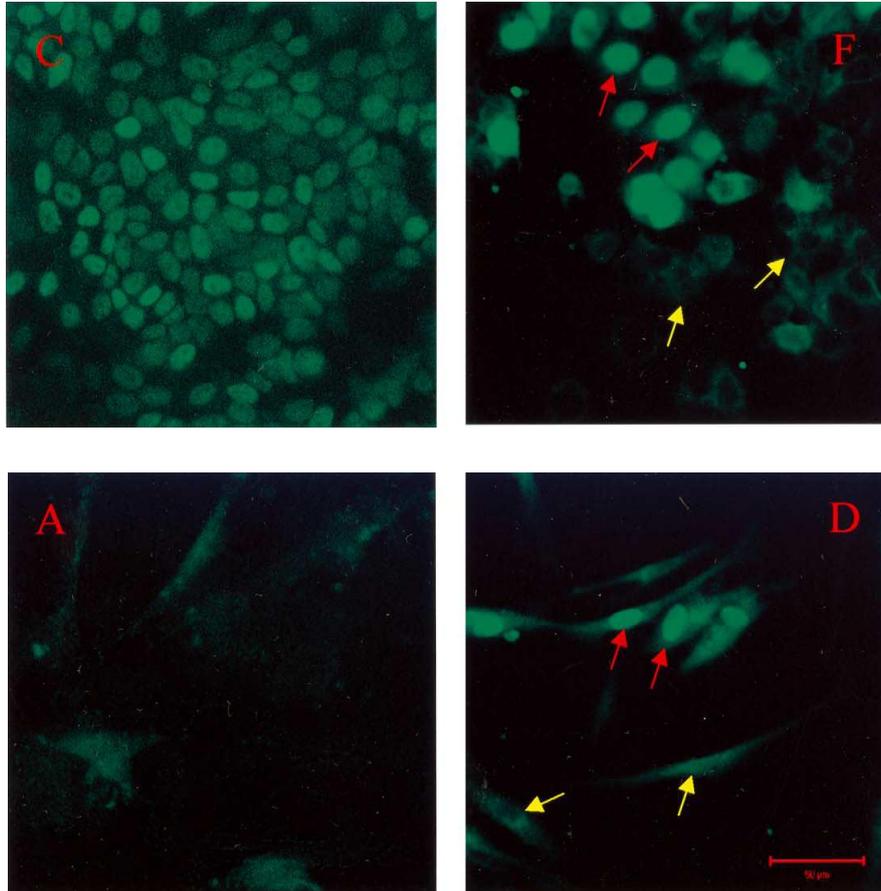


Figura 7.- Tinciones inmunocitoquímicas de REs alfa (A) y beta(D) en células humanas de LP y REs alfa (C) y beta (F) en células tumorales humanas de cáncer de mama MCF7. Las flechas rojas y amarillas en los paneles D y F muestran células positivas y negativas, respectivamente, para RE-beta. (Tomado de Jönsson et al., 2004. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol. 49:85-88).

Todos los estudios anteriores fueron realizados sobre células de ligamento periodontal humano. Existen también otras investigaciones que determinan la existencia de expresión de RE en células madre de ligamento periodontal, tanto humano como de ratas. Pan et al. (2011) aislaron colonias de células madre no diferenciadas de LPH que fueron manipuladas genética y farmacológicamente para evaluar la influencia de la



expresión de RE-alfa y beta durante la diferenciación osteogénica de estas células *in vitro*, encontrando que ambos subtipos de receptores eran expresados en igual proporción y ambos desempeñaban funciones durante este proceso de diferenciación. Zhang et al. (2011) también encontraron que ambas isoformas de RE estaban involucradas en los procesos de diferenciación osteoblástica influenciados por los estrógenos en las células madre de ligamento periodontal de ratas.

El efecto de los estrógenos a través de RE también ha sido comprobado directamente en células de tejido óseo. Kameda et al. (1997), aislaron osteoclastos purificados de conejos y comprobaron la acción directa que el estradiol tenía sobre ellos a partir de RE específicos localizados en estas células, provocándose apoptosis de las mismas como respuesta a la aplicación de la hormona. Verificaron posteriormente que esta acción estaba mediada a través de RE localizados en los osteoclastos, bloqueándola con antiestrógenos como el tamoxifeno, ya que dichos antagonistas ejercen un efecto parcial o total en el bloqueo de la actividad estrogénica a través de la unión a los RE.



3. OBJETIVOS:

- **Objetivo general:**

Conocer los posible efectos que las principales hormonas sexuales esteroideas femeninas, los estrógenos, puedan tener sobre el tratamiento ortodóncico, ya sea a través de su síntesis por el organismo a lo largo del ciclo estrogénico fisiológico, o mediante su incorporación a través de los principales tratamientos hormonales.

- **Objetivos específicos:**

1. Describir el mecanismo de acción de estas hormonas sobre ligamento periodontal y hueso alveolar a través de los receptores estrogénicos.
2. Conocer la posible repercusión que la fluctuación y nivel de estrógenos puedan tener durante el tratamiento ortodóncico en cuanto a velocidad de movimiento dentario para mejorar su eficacia y/o tener una expectativa adecuada frente al mismo.



4. MÉTODOS DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS:

La estrategia de búsqueda incluyó la base de datos Medline (Pubmed) y Cochcrane (mayo de 2012). Los términos introducidos para la búsqueda se muestran en la tabla 1. Las referencias de los artículos seleccionados fueron también examinadas con el fin de identificar publicaciones adicionales relevantes.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline.

Términos introducidos	Resultados	Nuevos
1. Estrogens and orthodontics	63	63
2. Tooth movement and estrogens	14	1
3. Tooth movement and hormonal contraceptives	0	0
4. Tooth movement and menopause	1	1
5. Tooth movement and osteoporosis	25	20
6. Tooth movement and breast cancer	3	2
7. Estrogen receptors and periodontal tissue	36	30
Total		117

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Revisiones y estudios experimentales con animales o investigaciones clínicas con humanos. Dentro de estos se seleccionaron:
 - Artículos que relacionasen el efecto de fluctuaciones hormonales fisiológicas en la síntesis de estrógenos sobre el movimiento dentario.
 - Artículos que relacionasen tratamientos sistémicos hormonales de estrógenos con el movimiento dentario.
 - Artículos que demostrasen la existencia de receptores para los estrógenos en el complejo dento-alveolar y sus implicaciones sobre el movimiento dentario.



La búsqueda fue restringida por idioma de manera que solo fueron considerados artículos escritos en español e inglés. También fue tomada en cuenta la fecha de publicación de los artículos, siendo sólo seleccionados aquellos que no excedían los quince años de antigüedad. Sin embargo y por contar con especial interés, fueron incluidos varios artículos anteriores al límite temporal establecido.

El número total de artículos encontrados a través de Medline fueron 117. La búsqueda en la librería Cochrane no produjo ningún hallazgo adicional. La aplicación de los criterios de inclusión tuvo como resultado la selección de 41 artículos, los cuales fueron estudiados y utilizados para la realización de esta revisión.

La información general adicional necesaria sobre los estrógenos y su mecanismo de acción, así como la información acerca de los procesos biológicos que engloban el movimiento dentario, fue recogida a partir de varias publicaciones recogidas en la base de datos de Pubmed y a partir de diferentes libros de texto incluidos en la bibliografía de este documento.



5. DISCUSIÓN: ESTRÓGENOS Y MOVIMIENTO DENTARIO

5.1. Efectos de los estrógenos sobre los tejidos periodontales mediante la expresión de RE:

Durante la generación del movimiento dentario ortodóncico se producen diferentes procesos o reacciones tisulares que afectan a los tejidos adyacentes al diente. Los factores clave para que el movimiento tenga lugar son la regeneración periodontal y la remodelación ósea que se produce en los tejidos circundantes como respuesta a la fuerza generada por el sistema ortodóncico. Todos los factores que afecten al metabolismo o turnover óseo y a la remodelación periodontal, tendrán una clara influencia sobre la generación de movimiento dentario (Verna et al., 2000). El mecanismo de acción de estos factores, entre ellos los estrógenos, ha sido objeto de estudio durante los últimos años.

Los osteoclastos son las células a través de las cuales se produce la solubilización y resorción de la porción mineral ósea. Su acción y diferenciación está regulada por factores como el receptor activador del factor nuclear del ligando kappa beta (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). Ha sido demostrado también que los fibroblastos del ligamento periodontal (LP) inducen la formación de osteoclastos mediante regulación del RANKL y mediante disminución de OPG, el cual es un factor antiresortivo (Wattananonwong et al., 2011). Existen también otros marcadores enzimáticos de calcificación y diferenciación de células osteoinductores, incluyendo las células del ligamento periodontal, como es la alcalin-fosfatasa, además de la osteocalcina (OCN), la cual es considerada un marcador de formación ósea (Liang et al., 2008).

Jönsson et al. (2005) investigaron cómo los estrógenos afectaban al ADN y a la síntesis de colágeno en las células del LP y en células MCF7. Después del tratamiento de estas células con concentraciones fisiológicas de 17-beta-estradiol (E_2), encontraron que este no tenía efecto en la síntesis de ADN y por tanto en la proliferación de células de LP, siendo lo contrario en las MCF7. Estos mismo autores, en un estudio posterior (2007),



llegaron a la conclusión de que los estrógenos sí podrían influir en la proliferación y síntesis de colágeno por las células del LP debido a la atenuación que estas hormonas provocaban en su producción energética, ya que la aplicación de E₂ causaba una reducción del nivel de proteína enzimática citocromo c oxidasa (Cox I) implicada en la fosforilación oxidativa mitocondrial.

En 2008, Liang et al., examinaron cómo los estrógenos afectaban la expresión de OPG y RANKL en células de LPH. Observaron que el tratamiento con estradiol aumentaba la expresión de OPG, mientras que los niveles de RANKL eran disminuídos por la hormona, llegando a la conclusión de que los estrógenos poseían efectos antiresortivos en el hueso alveolar. Contrariamente, Wattanaroonwong et al. (2011), no encontraron en sus estudios ningún efecto del E₂ sobre la expresión de estos factores y defienden un efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la formación y diferenciación osteoclástica argumentando que estas hormonas podrían ejercer sus efectos a través de expresión de otros factores reguladores como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleucinas (IL-1, IL-6 y IL-7) y/o factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).

Además de los efectos indirectos que los estrógenos puedan provocar sobre la resorción ósea mediada por los diferentes factores estimuladores o inhibidores, estas hormonas podrían tener un efecto directo sobre los osteoclastos para inhibir su acción resortiva.

Kameda et al. (1997) investigaron este hecho mediante estudios en conejos y concluyeron que el E₂ actuaba directamente sobre estas células a través de RE específicos e inhibía su acción causando inactivación de las mismas por apoptosis. A través de microscopía de fluorescencia y más tarde por microscopía electrónica de transmisión, comprobaron la fragmentación de ADN, condensación de cromatina y cambio en la morfología nuclear y celular, características de la apoptosis celular. Esta misma conclusión fue defendida más tarde por Souza et al. en 2009 a partir de estudios sobre osteoclastos de hueso alveolar de ratas, quienes sugieren que estas células pueden ser controladas directamente por los estrógenos y que el efecto inhibitorio de estos en la resorción del hueso alveolar es debida, al menos en parte, a la inducción de apoptosis osteoclástica a través de RE-beta.



Liang et al. (2008) estudiaron también el efecto de los estrógenos sobre la producción de OCN, la actividad de la alcalin-fosfatasa y la formación de nódulos de mineralización por células cultivadas de LPH. Los resultados mostraron que el estradiol aumentaba la actividad y producción de estos factores y que los estrógenos regulaban y mejoraban la función de diferenciación osteoblástica en las células del ligamento periodontal a través de los RE-beta. Estos mismos resultados fueron obtenidos por Mamalis et al. (2011), quienes también investigaron la síntesis de colágeno y expresión de periostina en estas células tratadas con estradiol, observando que el estrógeno no producía ningún efecto significativo sobre la formación de colágeno. En cuanto a la expresión de periostina, sí encontraron un aumento de la misma ante la incorporación de E₂, siendo esta una proteína con alto potencial en el mantenimiento de la estructura y formación ósea.

5.2. Menarquía – menopausia:

Existen estudios que realizan hipótesis acerca de que la combinación del tratamiento ortodóncico con las fluctuaciones fisiológicas de los estrógenos puede abrir nuevas puertas a la hora de acelerar el movimiento dentario, acortando la duración de los tratamientos. Xu et al (2010), basándose en estudios previos, mantienen que los estrógenos podrían tener un efecto sobre la remodelación del hueso alveolar, inhibiendo la resorción ósea e incrementando la formación ósea. Dado que la expresión de estrógenos se rige por el ciclo menstrual y que este último tiene una duración de aproximadamente un mes, lo que coincidiría con el intervalo de tiempo entre cada visita ortodóncica, estos autores defienden la posibilidad de aplicar la fuerza después de la fase ovulatoria, de manera que los procesos de resorción ósea ocurrirían durante la fase lútea y fase menstrual, en las cuales los niveles de estrógenos son bajos. Esto ayudaría a evitar el efecto inhibitorio de estas hormonas sobre la resorción ósea, acelerando el movimiento dentario. La fecha de la ovulación se obtendría de acuerdo a la historia menstrual y más fiablemente midiendo la temperatura basal corporal.



Haruyama et al (2002) encontraron una correlación clara entre marcadores bioquímicos de turnover óseo y concentración de estradiol durante las fases del ciclo estrogénico, siendo mayor el movimiento dentario en la fase de menor cantidad de estradiol.

Ambos estudios fueron realizados en animales, por lo que sería necesaria mayor investigación en humanos que apoyen estos resultados.

Otros estudios, mediante análisis histomorfométricos, tratan de demostrar los efectos de la disminución de estrógenos (menopausia) en el movimiento dentario. Así, Yamashiro et al (2001) analizaron la cantidad de movimiento y la velocidad del mismo en ratas a las que se les había practicado previamente una ovariectomía, obteniendo mayor tasa de movimiento ortodóncico y mayor velocidad en este grupo frente a ratas a las que no se les había practicado dicha intervención. Encontraron que el movimiento dental experimental por sí mismo aumentaba los índices histomorfométricos de formación y resorción ósea en el hueso alveolar, y que a su vez estos índices eran mayores en el grupo de ratas ovariectomizadas. Arslan et al (2007) obtuvieron datos histomorfométricos tanto de las zonas de tensión como las de presión que dejaron al descubierto en ratas ovariectomizadas una mayor respuesta ósea a la compresión y distracción ortodóncica, lo cual aceleraba el movimiento dentario. Aunque la deficiencia de estrógenos en principio ayudaría a conseguir una rápida corrección, afectaría negativamente a su mantenimiento. Las consecuencias clínicas derivadas de este hecho serían que la fase de consolidación tendría que ser mayor en pacientes con déficit estrogénico y la recidiva o fracaso terapéutico sería más común en estos pacientes. Sin embargo, no existen en la literatura datos clínicos que apoyen este hecho o que lo contradigan.

Zhang et al. (2011) aislaron células madre de ligamento periodontal a partir de ratas ovariectomizadas y células madre de LP de ratas normales. Comprobaron que en las primeras había un descenso de la actividad de la alcalin-fosfatasa y de la capacidad de mineralización. La diferenciación osteogénica en ellas era menor que en las células procedentes de ratas no ovariectomizadas, situación que posteriormente cambiaba significativamente ante la incorporación de E₂. Otros autores también han realizado recientemente estudios sobre células madre de ligamento periodontal humano,



observando un aumento en la diferenciación osteogénica de estas células después del tratamiento con 17beta-estradiol. Basándose en este hecho, sugieren una combinación de la terapia hormonal sustitutiva, que comúnmente se lleva a cabo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas, con estas células madre de LP, como estrategia para aumentar los beneficios de esta terapia sobre la conservación de hueso alveolar (Pan et al., 2011).

Durante la menopausia, situación en la que el nivel de estrógenos disminuye de manera notable, las células del ligamento periodontal pueden producir citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-1, IL-6 y RANKL) más fácilmente en presencia de factores estimuladores, como pueden ser los lipopolisacáridos (LPS), metabolitos producidos por la flora bacteriana presente en la cavidad oral. En conclusión, a los estrógenos se le atribuyen importantes efectos antiinflamatorios en las células de ligamento periodontal, ya que modulan y atenúan la síntesis de citoquinas localmente producidas por estas células en presencia de los LPS, contribuyendo a un balance normal entre formación y resorción ósea a nivel del hueso alveolar sobre todo en pacientes con riesgo de enfermedad periodontal (Shu et al., 2008). La deficiencia de estrógenos sería, pues, un factor de riesgo para esta enfermedad en mujeres post-menopáusicas. Algunos autores, sin embargo, contradicen esta suposición basándose en los resultados de sus estudios. Jönsson et al. (2008) trataron células de ligamento periodontal de mujeres con concentraciones fisiológicas de E₂ y posteriormente con LPS de *Escherichia coli* hasta 21 días. No encontraron ningún efecto de esta hormona sobre la producción de citoquinas inducida por los LPS en las células, sugiriendo que el estradiol no ejercía ningún efecto antiinflamatorio a través de este mecanismo.

La deficiencia de estrógenos también ha sido propuesta como una de las principales causas de desarrollo de patologías óseas como la osteoporosis (Shu et al., 2008). Esta es una patología caracterizada por una alteración en la densidad ósea y en el balance entre formación y resorción ósea. La presencia de osteoporosis postmenopáusicas y por tanto la desviación en el equilibrio metabólico óseo podría influenciar la respuesta a las fuerzas ortodóncicas, acelerando el movimiento dentario. Sirisoontorn et al (2011) simularon este efecto realizando ovariectomías en ratas para posteriormente medir la



cantidad de movimiento y cambios en el espacio del ligamento periodontal mediante micro-TC (tomografía computada). Desde el primer día en que comenzaron la medición hubo un incremento gradual en el movimiento dental alcanzándose el pico de velocidad máxima entre el día 21 y 28 del estudio, tanto en el grupo de ratas ovariectomizadas como en el grupo control. En el primero de los grupos el movimiento fue mayor y más rápido.

Existen estudios que han encontrado una correlación entre la densidad del hueso alveolar mandibular y la densidad de hueso en el resto del cuerpo, por lo que la pérdida ósea sistémica generalizada podría hacer más susceptible a la mandíbula para sufrir una mayor resorción a nivel alveolar (López-Marcos et al., 2005). Otros sin embargo, no han encontrado dicha asociación, motivo por el cual la relación entre resorción ósea alveolar y pérdida ósea sistémica ha de considerarse multifactorial y no es suficientemente conocida (Buencamino et al., 2009).

5.3. Anticonceptivos hormonales:

La anticoncepción hormonal basa su alta efectividad en la inhibición de la ovulación como mecanismo de acción. Los más utilizados son los anticonceptivos hormonales combinados o trifásicos. El efecto anovulatorio de estos, ya sea en cualquiera de sus formas de administración, viene determinado por el efecto bloqueante ejercido sobre la producción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH). Por un lado, producen una fuerte inhibición de la hormona folículoestimulante (FSH) a través del estrógeno exógeno y, por otro lado, inhiben el pico de la hormona luteinizante (LH) por el componente progestágeno del anticonceptivo. Por tanto, la administración de anticonceptivos combinados inhibe el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, produciendo una marcada reducción de la secreción de estradiol ovárico, así como de todos los esteroides ováricos (Figura 8).

Los estrógenos incluidos en los anticonceptivos hormonales, así como en cualquier otro tratamiento, ya sea por vía oral o parenteral, son agentes no esteroideos (como el dietilestilbestrol) que simulan la acción del estradiol, conjugados de estrógenos que se hidrolizan para ser activos o análogos de los estrógenos que no se metabolizan hacia



estradiol (menastrol, quinestrol). Incluso cuando el propio estradiol se administra micronizado por vía oral, sufre una rápida transformación hacia estrona dentro del organismo. El tratamiento no sustituye ni simula el patrón de secreción diaria de la hormona desaparecida y tampoco produce niveles plasmáticos de estradiol similares al patrón normal de secreción mensual de la hormona, por lo que siempre ha de considerarse como una sustitución farmacológica y no fisiológica.

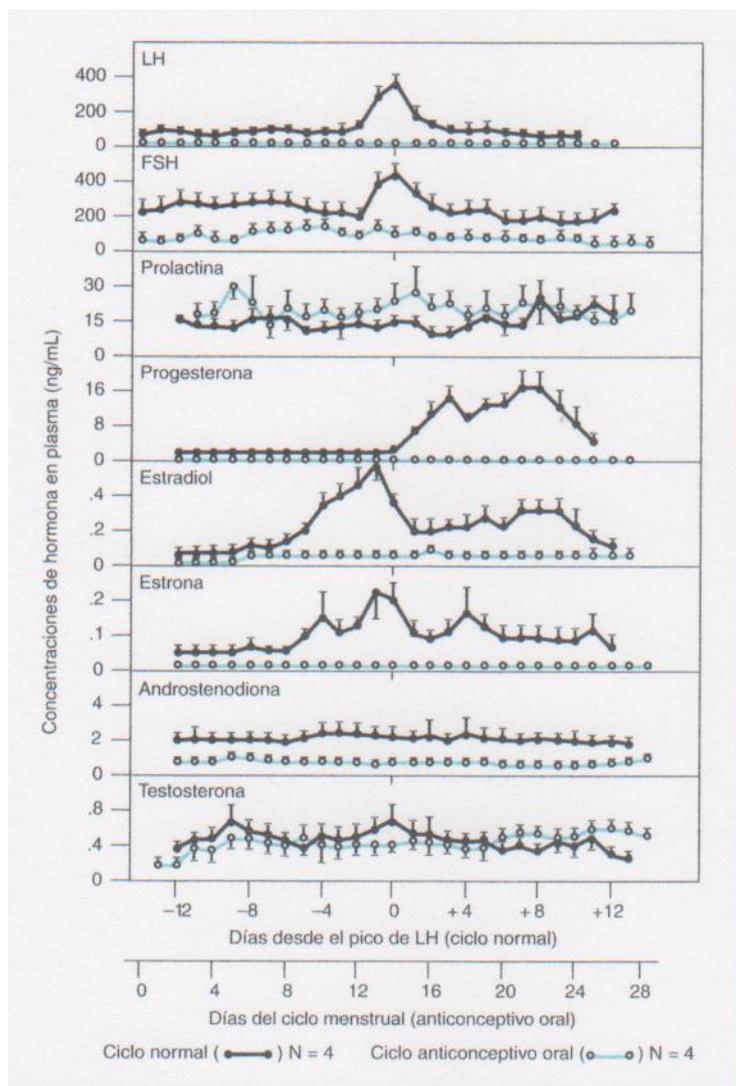


Figura 8.- Concentración hormonal en plasma durante el ciclo ovárico normal y durante el ciclo con anticonceptivo oral de combinación. (Tomando de Harrison: Principios de Medicina Interna. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 14ª Edición. Vol. II, pág. 2402)



Por todo lo expuesto anteriormente se podría realizar la hipótesis de que el tratamiento hormonal anticonceptivo podría suponer una interacción en el movimiento dentario ortodóncico, al causar una reducción en la producción fisiológica estrogénica que podría alterar el balance de formación-resorción ósea. No existen estudios actualmente que reflejen este hecho ni que relacionen de forma directa estos fármacos con el tratamiento ortodóncico. Únicamente se pueden encontrar algunos estudios que tratan la influencia de estos agentes en la salud periodontal (Brooks, 1980; Markou et al., 2009), centrados en los cambios gingivales que estos provocan (aumento de vascularización, hiperplasia y gingivitis). La influencia de los anticonceptivos sobre el hueso alveolar humano tampoco ha sido suficientemente tratada y los estudios sobre animales son altamente contradictorios y no concluyentes.

5.3. Bloqueo de receptores de estrógenos:

La terapia endocrina en el cáncer de mama y ovario está basada en la modificación de la expresión de los RE (alfa y beta), a través de la administración de drogas sintéticas que tras la unión a estos receptores, pueden inducir cambios conformacionales en ellos y alterar así su función. ER-alfa es el regulador más importante en el comportamiento de los tumores de cáncer de mama y el mayoritariamente expresado en estas células tumorales (Renoir et al., 2008), aunque el ER-beta también está presente en ellas (Palmieri et al., 2002). Las terapias endocrinas actúan sobre ambas isoformas y pueden ser clasificadas basándose en el mecanismo de acción de cada una de ellas (Osborne, 1999):

- Reducción del nivel de estrógenos disponible para unirse a RE: ovariectomía, supresión de hormona liberadora de LH (LHRH), inhibidores de la aromatasa.
- Antagonismo de la función de RE mediante la unión a estos receptores y bloqueo de la unión estrógeno-receptor: moduladores selectivos de RE (SERMs), antiestrógenos puros.
- Disminución de la concentración de RE induciendo su degradación: antiestrógenos esteroideos (ICI 182,780).



Los inhibidores de la aromatasa bloquean la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, impidiendo su síntesis y causando un descenso en las concentraciones periféricas y en el tejido tumoral para suprimir su crecimiento. Los SERMs (tamoxifeno, raloxifeno) pueden tener actividad estrogénica o antiestrogénica, dependiendo del tejido, célula o contexto genético. Hay estudios que defienden, además de la acción antiproliferativa en las células tumorales, una acción directa de apoptosis en dichas células en el cáncer de mama hormono-dependiente, a través de antiestrógenos como el tamoxifeno o ICI 182,780 (Renoir et al., 2008). El nivel de expresión y tipo de RE en las células de un tumor es clave para elegir el tratamiento correcto en cada caso, siendo los que mejor responden a la terapia endocrina aquellos tumores “ricos” en RE (Jensen et al., 2010).

Es complicado relacionar estas terapias con el tratamiento ortodóncico y el movimiento dentario y su acción sobre este, dados los diferentes mecanismos de acción que estas sustancias poseen y la influencia variable que puedan tener según el tejido sobre el que actúen. Sería posible pensar en un posible aumento en la velocidad del movimiento en las pacientes que reciben este tipo de tratamiento aunque no se dispone de datos en la literatura que apoyen o contradigan este hecho.



6. CONCLUSIONES:

Del análisis de todos los artículos revisados y de la oportuna discusión de los mismos, se llega a las siguientes conclusiones:

1. El proceso a partir del cual los estrógenos ejercen sus efectos biológicos a nivel celular viene determinado por la unión a los receptores específicos estrogénicos, RE-alfa y RE-beta, expresados en células óseas y de ligamento periodontal.
2. La acción que los estrógenos ejercen sobre estas células parece ser sobre todo indirecta aumentando la actividad y producción de factores estimuladores de formación ósea (OCN y alcalin-fosfatasa), mejorando la función de diferenciación osteoblástica. Además, los estrógenos interferirían la vía de formación y diferenciación osteoclástica (RANK-RANKL-OPG), inhibiendo la resorción ósea. Existen autores que también defienden una acción directa sobre los osteoclastos, causando apoptosis de estas células.
3. La deficiencia en la producción estrogénica afecta la remodelación del hueso alveolar que se genera tras la aplicación de la fuerzas ortodóncicas, acelerando la tasa de movimiento dentario ortodóncico.
4. La aplicación de la fuerza ortodóncica justo antes de la fase del ciclo estrogénico de menor producción de la hormona podría ayudar a evitar su efecto inhibitorio sobre la resorción ósea, acelerando el movimiento dentario. El déficit de estrógenos podría acelerar el movimiento dentario ortodóncico pero afectar de manera negativa al anclaje y a la consolidación de la corrección ortodóncica.
5. Es necesaria la realización de estudios que demuestren el posible efecto de los tratamientos hormonales de anticoncepción sobre el movimiento dentario ortodóncico. Lo mismo ocurre con las terapias hormonales sustitutivas en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.



BIBLIOGRAFÍA:

- Arslan SG, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. (2007) Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontologica Scandinavica*; 65:319-323.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. (2009) Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 135:16-26.
- Brooks JK. (1980) The effects of hormonal oral contraceptives on the female human periodontium and experimental animal models, a review of the literature. *J Baltimore Coll Dent Surg*. 33(2): 12-6.
- Buencamino MCA, Palomo L, Thacker HL. (2009) How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 76: 467-475.
- Bumann A, Carvalho RS, Schwarzer CL, Yen E. (1997) Collagen synthesis from human PDL cells following orthodontic tooth movement. *European Journal of Orthodontics*; 19: 29-37.
- Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, Wang Q, Guo T, Ding Y. (2007) The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*; 29(5): 329-335.
- Duax WL, Griffin JF, Weeks CM, Korach KS. (1985) Molecular conformation, receptor binding, and hormone action of natural and synthetic estrogens and antiestrogens. *Environmental Health Prerspectives*; 61: 111-121.
- Gameiro G, Pereira-Neto J, Borges de Araújo Magnani MB, Nouer D. (2007) The influence of Drugs and Systemic Factors on Orhodontic Tooth Movement. *JCO*;151:73-78.
- Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M., Shinoda H. and Mitani H. (2002) Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*; 81(6):406-410.
- Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. (2008) Mechanobiology of tooth movement. *European Journal of Orthodontics*; 30: 299-306.



- Jensen EV, Jacobson HI, Walf AA, Frye CA. (2010) Estrogen action: a historic perspective on the implications of considering alternative approaches. *Physiol Behav*; 99(2): 151-162.
- Jönsson D, Andersson G, Ekblad E, Liang M, Bratthall G, Nilsson BO. (2004) Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*; 49:85-88.
- Jönsson D, Nebel D, Bratthall G, Nilsson BO. (2008) LPS-induced MCP-1 and IL-6 production is not reversed by oestrogen in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*; 53: 896-902.
- Jönsson D, Nilsson J, Odenlund M, Bratthall G, Broman J, Ekblad E, Lydrup ML, Nilsson BO. (2007) Demonstration of mitochondrial oestrogen receptor beta and oestrogen-induced attenuation of cytochrome c oxidase subunit I expression in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*; 52: 669-676.
- Jönsson D, Wahlin A, Idvall I, Johnsson I, Bratthall G, Nilsson BO. (2005) Differential effects of estrogen on DNA synthesis in human periodontal ligament and breast cancer cells. *Journal of periodontal research*; 40: 401-406.
- Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M. (1997) Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*; 186: 489-495.
- Krishnan V, Davidovitch Z. (2006) The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res*; 9: 163-171.
- Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S. (1996) Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci*; 93: 5925-5930.
- Leung F, Rabie A, Wong R. (2009) Osteoporosis, osteonecrosis, and orthodontics. *World J Orthod*; 10: 261-271.
- Lewko WM, Anderson A. (1986) Estrogen receptors and growth response in cultured human periodontal ligament cells. *Life Sciences*; 39:1201-1206.



- Liang L, Yu J, Wang Y, Wang G, Ding Y. (2008) Effect of estrogen receptor beta on the osteoblastic differentiation function of human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*; 53: 553-557.
- Liang L, Yu J, Wang Y, Wang G, Ding Y. (2008) Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. *J Periodol*; 79: 1745-1751.
- Lindberg M, Movérare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson J, Ohlsson C. (2003) Estrogen receptor (ER)-beta reduces ER-alpha-regulated gene transcription, supporting a “ying yang” relationship between ER alpha and ER beta in mice. *Molecular Endocrinology*; 17: 203-208.
- López Marcos JF, García Valle S, García Iglesias AA. (2005) Aspectos periodontales en mujeres menopáusicas con terapia hormonal sustitutiva. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 10: 132-41.
- Mamalis A, Markopoulou C, Lagou A, Vrotsos I. (2011) Oestrogen regulates proliferation, osteoblastic differentiation, collagen synthesis and periostin gene expression in human periodontal ligament cells through oestrogen receptor beta. *Archives of Oral Biology*; 56: 446-455.
- Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. (2009) The influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women. *Open Dent J*; 3: 114-119.
- Meikle M. (2006) The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *European Journal of Orthodontics*; 28: 221-240.
- Morishita M, Shimazu A, Iwamoto Y. (1999) Analisis of oestrogen receptor mRNA by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in human periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology*; 44: 781-783.
- Osborne CK. (1999) Aromatase inhibitors in relation to other forms of endocrine therapy for breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*; 6: 271-276.
- Palmieri C, Cheng GJ, Zelada-Hedman M, Wärrri A, Weihua Z, Van Noorden S, Wahlstrom T, Coombes RC, Warner M, Gustafsson JA. (2002) Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*; 9: 1-13.



- Pan F, Zhang R, Wang G, Ding Y. (2011) Oestrogen receptors are involved in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Biosci. Rep*; 31(2): 117-124.
- Parkar MH, Newman HN, Olsen I. (1996) Polymerase chain reaction analysis of estrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Archs oral Biol*; 41: 979-983.
- Renoir JM, Bouclier C, Seguin A, Marsaud V, Sola B. (2008) Antioestrogen-mediated cell cycle arrest and apoptosis induction in breast cancer and multiple myeloma cells. *Journal of Molecular Endocrinology*; 40: 101-102.
- Shu L., Guan S.M., Fu S.M., Guo T., Cao M., Ding Y. (2008) Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res*; 87(2): 142-147.
- Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapanornlarp S, Darendeliler MA, Yoshida N. (2011) Tooth movement and root resorption; the effect of ovariectomy on orthodontic force application in rats. *Angle Orthod*; 81: 570-577.
- Snoek-van Beurden P, Von den Hoff J. (2005) Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *BioTechniques*; 38: 73-83.
- Souza MC, Cerri ES, Cerri PS. (2009) Immunohistochemical detection of estrogen receptor beta in alveolar bone cells of estradiol-treated female rats: possible direct action of estrogen on osteoclast life span. *J. Anat*; 215: 673-681.
- Tanaka M, Ejiri S, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H. (2002) Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. *J Periodont Res*; 37: 161-165.
- Tang X, Meng H, Han J, Zhang L, Hou J, Zhang F. (2008) Up-regulation of estrogen receptor beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *J. Periodont Res*; 43: 311-321.
- Taylor D, Lee TC. (2003) Microdamage and mechanical behavior: predicting failure and remodeling in compact bone. *J. Anat.*; 203: 203-211.



- Tremblay G, Tremblay A, Copeland N, Gilbert D, Jenkins N, Labrie F, Giguère V. (1997) Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Molecular endocrinology*; 11: 353-367.
- Tyrovola J, Spyropoulos M. (2001) Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int*; 32: 365-371.
- Vandevska-Radunovic V. (1999) Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement. A review of the literature. *European Journal of Orthodontics*; 21: 231-247.
- Verna C, Dalstra M, Lee T, Cattaneo P, Melsen B. (2004) Microcracks in the alveolar bone following orthodontic tooth movement: a morphological and morphometric study. *European Journal of Orthodontics*; 26: 459-467.
- Verna C, Dalstra M, Melsen B. (2000) The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *European Journal of Orthodontics*; 22: 343-352.
- Von Böhl M, Kuijpers-Jagtman AM. (2009) Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. *European Journal of Orthodontics*; 31: 30-36.
- Wattanaroonwong N, Schoenmaker T, de Vries TJ, Everts V. (2011) Oestrogen inhibits osteoclast formation induced by periodontal ligament fibroblasts. *Archives of Oral Biology*; 56: 212-219.
- Xu X, Zhao Q, Yang S, Fu G, Chen Y. (2010) A new approach to accelerate orthodontic tooth movement in women: orthodontic force application after ovulation. *Medical Hypotheses*; 75: 405-407.
- Yamashiro T. and Takano-Yamamoto T. (2001) Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J. Dent Res*; 80(9):1858-1861.
- Zhang B, Li Y, Zhou Q, Ding Y. (2011) Estrogen deficiency leads to impaired osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in rats. *Tohoku J. Exp. Med*; 223(3): 177-186.
- Devlin T.M.: *Bioquímica*. Ed. Reverté. Segunda edición.
- Guyton-Hall: *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª Edición. McGraw Hill Interamericana.



- Harrison: Principios de Medicina Interna. 14^a Edición. McGraw Hill Interamericana.
- Jan Lindhe: Periodontología clínica e implantología odontológica. 4^o Edición. Editorial Médica Panamericana.

Webgrafía:

- www.nature.com
- <http://163.178.103.176/CasosBerne/8hEndocrino/Caso50-1/HTMLC/CasosB2/Dos/Dos1.html>