



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Odontología
Carrera de Magister en Implantología Oral

Tesis de Magister

Evaluación de la Factibilidad de marcadores bioquímicos de recambio óseo en el pronóstico a largo plazo de la oseointegración

Autor: Od. Fabiana Lucía Galán

Año: 2007

Director: Prof. Dra. Alicia Kitrilakis

Co-Director: Prof. Dr. José Luis Mansur



Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Odontología
Carrera de Magister en Implantología Oral

Tesis de Magister

Evaluación de la Factibilidad
de marcadores bioquímicos de recambio óseo
en el pronóstico a largo plazo de la oseointegración



Maestrando: Od. Fabiana Lucía Galán

Director: Prof. Dra. Alicia Kitrilakis

Co-Director: Prof. Dr. José Luis Mansur

Año: 2007

Directora

Directora:

Prof. Dra. Alicia E. Kitrilakis

Profesora Titular de la Asignatura de Prótesis "A"

Directora de la Carrera de Magister en Implantología Oral

Directora del Centro de Investigación de Implantología Oral

Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata

Co-director

Co-director:

Prof. Dr. José Luis Mansur MP 16096

Médico Especialista en Endocrinología (Colegio de Médicos de la
Provincia de Buenos Aires)

Médico Osteólogo (Academia Nacional de Medicina)

Presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.

Dedicado a... mis padres, esposo e hijos

Agradecimientos

A Dios, autor de la vida y del conocimiento, que me acompaña y guía en cada momento presente a través de las personas y los acontecimientos.

Prof. Dra. Alicia E. Kitrilakis, por toda su enseñanza, apoyo e impulso para el crecimiento profesional y por la dirección de esta tesis.

Prof. Dr. José Luis Mansur, por brindarme desde su especialidad todo su apoyo, sus conocimientos y su meticulosidad.

Mg. César G. Luchetti, por colaborar en la evaluación de los resultados y en el análisis estadístico.

Od. Libertad Inés Merlo, colaboradora imprescindible para volcar en papel este trabajo a través de su tiempo y conocimientos.

Od. Laura B. Herrera, por su colaboración en esta tesis.

Centro de Información Médica de la Agremiación Médica Platense y Sociedad Médica de La Plata por sus búsquedas bibliográficas.

Servicio de Densitometría Osea del Instituto de la Columna Vertebral. Laboratorio Genelab.

Compañeros Odontólogos de la Maestría.

Pacientes.

Mis hermanos, Anabel y Mauricio.

Mis padres, Ricardo y Estela por el impulso para crecer siempre.

Mi suegro, Alfredo por ayudarme con mi familia.

Mi esposo, Roberto, por su apoyo incondicional, sin el cual esta tesis, no hubiera sido posible.

Mis hijos, José y Luz que colaboraron en el escaneo de imágenes y porque junto a Camila, Mariano, María Jesús y Valentín alegran cada día de mi vida con sus ocurrencias, frescura y sabiduría.

Indice

I. Resumen	1
II. Introducción	3
III. Marco teórico	6
1. Tejido óseo	6
2. La mujer pre y post menopáusica	85
3. Osteoporosis	89
4. Métodos de diagnóstico en osteoporosis	119
5. Aspectos biológicos de los implantes	148
6. Periotest	173
IV. Objetivos	175
V. Hipótesis	176
VI. Material y métodos	177
VII. Resultados	218
VIII. Discusión	229
IX. Conclusiones	242
X. Bibliografía	243

I. RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es buscar la correlación entre los valores de marcadores bioquímicos de recambio óseo y la oseointegración a largo plazo, así como encontrar la correlación entre la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por rayos X de doble energía (DEXA) y la fijación del implante en pacientes postmenopáusicas. A través de una investigación clínica, experimental y longitudinal se evaluaron DMO y marcadores bioquímicos de remodelación ósea, uno de formación (osteocalcina sérica) y otro de reabsorción (desoxipiridinolina urinaria) y adicionalmente la fijación del implante con Periotest en mujeres pre y postmenopáusicas que concurren a practicarse implantes en el maxilar superior en la Carrera de Magister en Implantología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata (n=46). Se conformaron dos grupos: un grupo de estudio (n=20) de mujeres mayores de 50 años y estado de postmenopausia con osteoporosis sin terapia para la prevención y/o tratamiento de la misma, que recibieron 58 implantes (grupo 2); y un grupo control (n=26) de mujeres premenopáusicas menores de 50 años que recibieron 56 implantes (grupo 1). Todas tuvieron un aporte de calcio de 1000 mg diarios y de vitamina D de 400 U diarias, ya sea de fuente dietética y/o farmacológica.

Los criterios de inclusión fueron para el grupo 2: salud general satisfactoria, densitometría con valores de osteoporosis, sin terapias para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis primaria, salud odontal y periodontal normales. Y para el grupo 1: salud general satisfactoria, densitometría ósea con valores normales, valores normales de fosfatemia, calcemia, osteocalcina sérica y desoxipiridinolina urinaria. Salud odontal y periodontal normales.

Los criterios de exclusión (para ambos grupos) fueron: enfermedades genéticas, enfermedades adquiridas (estados hipogonadales, enfermedades hematológicas, enfermedades endócrino metabólicas), adicciones y otras.

A todas las pacientes de ambos grupos, se las sometió a cirugía de implantología endósea, colocándoles implantes de titanio de superficie tratada con grabado ácido en el maxilar superior.

Asimismo a todas las pacientes se les realizó una densitometría ósea previa y una rutina de análisis de laboratorio bioquímico. A todas se les hizo dosaje de osteocalcina sérica y de desoxipiridinolina urinaria en los siguientes tiempos: 0 – 180 – 365 días, siendo 0 una semana antes del acto quirúrgico y los demás tiempos contados en días corridos a partir del mismo. Adicionalmente se evaluó la fijación del implante por intermedio del Periotest®, en los mismos tiempos, sobre tapones de cicatrización de 4 mm de altura ajustados a 20 Newton/cm² con un torquímetro.

Se hizo un estudio comparativo entre ambos grupos, teniendo en cuenta los valores de densitometría, los valores de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y los valores Periotest (VPT) buscando diferencias significativas.

El análisis estadístico se realizó mediante el Test de la suma de los rangos (rank sum test), equivalente no paramétrico del test de student, para las comparaciones entre grupos, a los diferentes tiempos evaluados. Las progresiones dentro de cada grupo en el tiempo fueron evaluadas mediante análisis de varianza de 1 vía para mediciones repetidas (ANOVA RM) y cuando las mismas fueron significativas se utilizó el método Hóla-sidak como post-test. Las correlaciones fueron evaluadas mediante el test de correlación de Pearson.

Los resultados fueron: la Tasa de éxito de los implantes: 98,22% para el grupo 1 y 96,55% para el grupo 2; los Valores de Periotest: mostraron un mejoramiento en el tiempo para el grupo 1 (con diferencias significativas) y un empeoramiento para el grupo 2 también con diferencias significativas ($p < 0,001$). La comparación entre grupos de los VPT indicaron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a día 0 y sí se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 180 y 365 días en favor del grupo 1 ($p < 0,001$). El grupo 1 mejoró a los 180 días y luego se mantuvo. El grupo 2 empeoró a los 180 y 365 días. La comparación de DMO entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas en favor del grupo 1 en columna lumbar, cuello femoral y cadera total y correlaciones entre los VPT a los 365 días del grupo 2 de columna lumbar y cadera total, relacionando los peores valores de DMO con los peores valores Periotest.

En cuanto a la osteocalcina los valores en ambos grupos aumentaron a los 180 días; a los 365 días disminuyeron levemente en el grupo 1 sin llegar al valor inicial y disminuyeron en el grupo 2 por debajo del valor inicial. En cuanto a la correlación entre VPT y osteocalcina hubo una relación directa entre aumento de valores de osteocalcina y aumento de valores Periotest a los 180 y 365 días, aunque en la progresión del tiempo se observó que los valores de osteocalcina aumentaron y los valores VPT disminuyeron. Con respecto a la D-PYR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que sí se pudo observar fue que los peores valores de VPT se relacionaron con valores mayores a 7nmol D-PYR/nmol creatinina a los 180 días y el fracaso de la oseointegración con valores de 11,1 nmol D-PYR/nmol creatinina, también a los 180 días para el grupo 1.

Concluyendo: considero que la osteoporosis es un factor de riesgo para el éxito a largo plazo de la oseointegración; la Densitometría de columna lumbar y eventualmente de cadera, pueden ser factores predictores del grado de oseointegración a los 365 días y del logro de la estabilidad secundaria; la osteocalcina puede ser un indicador de la maduración ósea que se produce en la oseointegración a los 180 días y si bien los valores de desoxipiridinolina no reflejan un cambio importante, los peores valores de D-PYR se dieron con los peores valores VPT y con el fracaso de implantes, por lo cual podría establecerse una indicación de tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con D-PYR elevada previamente a la colocación de implantes.

Palabras clave

Oseointegración - Periotest - Premenopausia - Postmenopausia - Osteoporosis - DEXA - Marcadores Bioquímicos - Osteocalcina - Desoxipiridinolina.

II. INTRODUCCION

La postmenopausia es un estado caracterizado por la disminución de estrógenos, que se produce en el sexo femenino aproximadamente después de los 50-51 años, más exactamente después del cese de los ciclos menstruales.⁴⁴ A nivel óseo produce osteoporosis que es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, cuya consecuencia es una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas.

La osteoporosis es un problema de Salud Pública a nivel mundial que afecta a más de 200 millones de personas y se calcula que entre el 30 y el 50% de las mujeres postmenopáusicas desarrollarán esta enfermedad. Conociendo que la población de más de 65 años aumenta un 1% por año, que la tasa de mortalidad que sigue a una fractura de cadera es un 20% más alta dentro del primer año, que un 10% de las mujeres se hacen dependientes luego de una fractura, que el 19% requiere cuidados domiciliarios, que menos del 50% retornan a sus actividades habituales y que los costos directos e indirectos que genera esta patología son altísimos, se hace necesario elaborar pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento que permitan atenuar los efectos que la osteoporosis produce sobre la Salud Pública, desde el punto de vista médico, social y financiero.⁶⁰

La oseointegración se define como una conexión directa, estructural y funcional entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante sometido a carga funcional²¹⁰, sin interposición de tejido blando.²¹¹

En un principio se produce una osteogénesis perimplantaria producto de la osificación y de la maduración ósea, llamada oseointegración, que se da a los 4 meses en el maxilar inferior y a los 6 meses en el superior. La oseointegración se consolida luego de comenzada la carga, ya que ésta estimula al hueso que circunda al implante y lo induce a remodelarse para adaptarse mejor a las fuerzas recibidas. De esta manera, existe una cooperación entre ambos, donde el hueso le da anclaje al implante y el implante estimula al hueso para que se mantenga funcional. La creación y mantenimiento de la oseointegración depende de las capacidades de reparación y remodelación de los tejidos involucrados, así como de la correcta distribución de fuerzas sobre las prótesis.²¹²

A partir de la menopausia comienza una pérdida de masa ósea lentamente progresiva que continúa por el resto de la vida.

A este "cambio" fisiológico se le superpone una fase acelerada, transitoria, relacionada con la deficiencia hormonal que ocurre en ambos sexos, pero que es más evidente en la mujer. Esta fase se caracteriza por la pérdida de hueso fundamentalmente trabecular y ocurre durante los 4 a 8 años posteriores a la menopausia. Sin embargo, en un 15 a un 20% de las mujeres esta fase acelerada de pérdida de masa ósea estaría exagerada y se prolongaría en el tiempo (15 a 20 años) condicionando la aparición de osteoporosis. El hueso trabecular es el que predomina en el maxilar superior remodelándose entre dos y cuatro veces más que el hueso compacto debido a su mayor superficie metabólica. En condiciones normales (pre menopausia) esto no representaría un problema, pero en la menopausia, debido a la disminución del nivel de estrógenos, sí.

Desde los estudios de Albright la deficiencia estrogénica se ha considerado la principal causa de osteoporosis que afecta a mujeres postmenopáusicas. Esta hipótesis estrogénica fue avalada por el descubrimiento de los receptores estrogénicos en las células osteoblásticas⁶⁷⁻⁶⁸, y de las citoquinas involucradas en la

resorción ósea que son liberadas bajo el estímulo del déficit estrogénico. Por otro lado, la terapia de reposición estrogénica continúa siendo uno de los tratamientos eficaces para la osteoporosis en la mujer.⁶⁹⁻⁷⁰

La deficiencia estrogénica tiene efectos esqueléticos y extraesqueléticos. Los efectos esqueléticos los podemos subdividir en efectos esqueléticos directos, variaciones en la respuesta ósea a la PTH y relación entre PTH y estrógenos.

Los estrógenos actúan en el hueso a través de receptores en los osteoblastos y en los osteoclastos. La resorción ósea no sería compensada por la formación⁷¹ produciéndose la pérdida de masa ósea.

La osteoclastogénesis inducida por la deficiencia estrogénica estaría en relación con el aumento de interleucina 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral α (TNF α). Se ha postulado que la deficiencia de estrógenos promueve una disminución de la respuesta ósea a la carga y por ende un desequilibrio entre la formación y la resorción óseas. Los osteocitos contribuyen al equilibrio entre ambos procesos ya que poseen receptores estrogénicos. El desequilibrio que ocurre en la deficiencia de estrógenos podría ser secundario a una disminución del número o la función de los osteocitos. La disminución de la concentración de estrógenos produce apoptosis de los osteocitos.⁷³

En cuanto a las variaciones en la respuesta ósea a la PTH, el aumento de la resorción (90%) podría explicarse por un aumento de la sensibilidad del hueso a la PTH u otros agentes inductores de la resorción ósea.

Los estrógenos inhiben la formación de osteoclastos inducida por la PTH y actúan directamente sobre las células hematopoyéticas inhibiendo la producción de células del linaje osteoclástico.⁷⁴ En la deprivación estrogénica se produce el proceso inverso, disminuye la producción de osteoprotegerina, favoreciendo la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

En cuanto a los efectos extraesqueléticos de los estrógenos (intestinales, renales y sobre la PTH), varios autores han documentado la acción positiva de los estrógenos sobre el balance cálcico. Pueden alterar el metabolismo de la vitamina D, el tratamiento estrogénico en mujeres deficientes aumenta los niveles de 1,25 (OH) D libre y la absorción intestinal de calcio⁷¹. La deficiencia de estrógenos subregula el número y la afinidad de los receptores de vitamina D en el intestino. La terapia con estrógenos y hormona de crecimiento tiene un efecto opuesto sobre esos receptores.⁷⁶ A su vez, la terapia hormonal puede aumentar la resorción tubular renal de calcio⁷⁷, finalmente los estrógenos pueden regular la secreción de PTH actuando en forma independiente de las concentraciones de calcio y vitamina D.

Nosotros como odontólogos dedicados a la Implantología Oral en la ciudad de La Plata observamos la gran afluencia de pacientes mayores de 50 años que concurren a nuestra consulta con la ilusión de rehabilitar su cavidad oral con implantes y recuperar así no solo la función, sino la estética y la autoestima en la que tanto influye el aspecto de su rostro. A través de revisiones, de la experiencia y de los trabajos de investigación del grupo de nuestra facultad²¹² pudimos comprobar que la postmenopausia era un factor de riesgo relativo en el maxilar superior sin importancia para la mandíbula.

Por este motivo decidí ahondar en esta problemática, buscando respuestas a mis interrogantes, pero sobre todo intentando llegar a un diagnóstico previo que me ayudase a fortalecer la salud de mis pacientes y eventualmente derivarlas al médico especialista para tratar sus alteraciones metabólicas con terapia farmacológica

(bifosfonatos u otras) y recién después intervenir con nuestras prácticas, reforzadas con técnicas locales que minimicen esos desórdenes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. Sabiendo que la postmenopausia es la etapa más crítica en la fijación y tasa de éxito de los implantes²¹², ¿hay manera de predecirla y controlarla?
2. ¿Hay algún método clínico capaz de predecir el éxito a largo plazo de la oseointegración?
3. ¿Hay consenso entre los colegas odontólogos acerca de cuáles son los análisis de laboratorio que deben pedirse a una paciente postmenopáusica?
4. ¿La densitometría ósea puede colaborar?
5. ¿Los marcadores bioquímicos de recambio óseo recomendados por la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO), osteocalcina y desoxipiridinolina podrán predecir el éxito a largo plazo de la oseointegración?⁶⁰

B. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta que la ciencia es como una flecha que parte de un punto y va hacia el infinito, ya que el ser humano y el universo lo son; yo me apoyé en un estudio de mis maestros en esta disciplina: la Dra. Alicia Kitrilakis y el Dr. César Luchetti, acerca de la “Determinación del grado de oseointegración de implantes dentales en pacientes postmenopáusicas”. Para medir la fijación de los implantes usaron el Periotest y llegaron a la conclusión que la postmenopausia es un factor de riesgo relativo solo para el maxilar superior y sin importancia en la mandíbula. De aquí partí tratando de encontrar otros elementos que ayudaran al correcto diagnóstico y al éxito del tratamiento.

Asimismo, tuve el apoyo calificadísimo del Dr. José Luis Mansur, que sin conocerme, se interesó en mi trabajo, brindándome su Servicio de Densitometría Ósea para realizar los estudios y todos sus conocimientos para asesorarme desde su especialidad.

Es mi deseo que esta investigación pueda enriquecer la implantología, aportando fundamentos, herramientas y experiencias para la práctica diaria, no sólo desde el diagnóstico fundamentado a través de la densitometría ósea, los marcadores bioquímicos de recambio óseo (osteocalcina y desoxipiridinolina) y el Periotest, sino también para preparar correctamente a las pacientes y asesorarlas preventivamente acerca de las patologías relacionadas con la menopausia como son la osteopenia y la osteoporosis, ayudándoles así a mejorar su calidad de vida y llegar al éxito a largo plazo del tratamiento.

III. MARCO TEORICO

En este punto, no puedo omitir analizar los fundamentos sobre los que se elaboró el presente trabajo, así como el estado actual del conocimiento sobre el tema.

Así desarrollaré consecutivamente:

- III.1 Tejido óseo: estructura, biología y metabolismo.
- III.2 La mujer pre y post menopáusica.
- III.3 Osteoporosis y osteopenia.
- III.4 Métodos de diagnóstico (densitometría ósea, marcadores bioquímicos de recambio óseo)
- III.5 Aspectos biológicos de los implantes (oseointegración, biomateriales, biología molecular y biomecánica)
- III.6 Periotest

III.1 Tejido óseo

El tejido óseo representa la parte principal del esqueleto. Desde el punto de vista tecnológico es el único en cuanto a compendiar gran dureza y fortaleza con el mínimo peso posible. A pesar de su dureza y resistencia, el tejido óseo posee cierta elasticidad, todas propiedades que lo hacen especialmente apto como material esquelético.

Al igual que el cartílago, el tejido óseo es una forma especializada de tejido conectivo denso. Los componentes extracelulares sufren calcificación, lo que les confiere dureza.

Tiene básicamente dos funciones: ser *órgano de sostén* y participar en la *homeostasis del calcio*. En cuanto a la primera actúa como sitio de inserción de los músculos y, a la vez, brinda cierta rigidez al organismo para protegerlo de la fuerza de la gravedad como asimismo rodeando como una coraza el cerebro, la médula espinal y parte de los órganos del tórax y abdomen.

La homeostasis del calcio (gr. *Homois*, similar; *stasis*, estado estable); es un estado de equilibrio dinámico regulado capaz de soportar variaciones externas, dado que los huesos del esqueleto contienen más del 99% del calcio del organismo.

1. Histogénesis

La *osificación* implica formación de tejido óseo y siempre tiene lugar por síntesis y secreción de matriz ósea orgánica por los osteoblastos, que al poco tiempo sufre mineralización. El sitio del hueso donde se inicia la osificación se denomina núcleo óseo o *centro de osificación*. La mayoría de los huesos se osifican desde varios centros de osificación que se originan en distintos momentos. El primer punto de osificación se denomina *centro de osificación primario*, los posteriores son *centros de osificación secundarios*. La osificación se puede originar en varios puntos que se fusionan rápidamente para formar un centro primario. La mayor parte del hueso se desarrolla a partir del centro primario¹.

Se reconocen dos procesos osteogénicos diferentes: la *osificación intramembranosa*, cuando el hueso se forma directamente en el interior del tejido conjuntivo y la *osificación endocondral* cuando el hueso se desarrolla a partir de un modelo cartilaginoso (Fig. 1). En este último esquema formativo, la mayor parte del

cartilago que se calcifica es removido, mientras que en el restante se inicia la deposición de tejido óseo. En ambos tipos de osificación, de cualquier forma, la deposición ósea se realiza, esencialmente, en la misma forma, con diferencias en la calidad del soporte esquelético inicial e interferencias sobre las características estructurales de la articulación que unirá los segmentos esqueléticos.

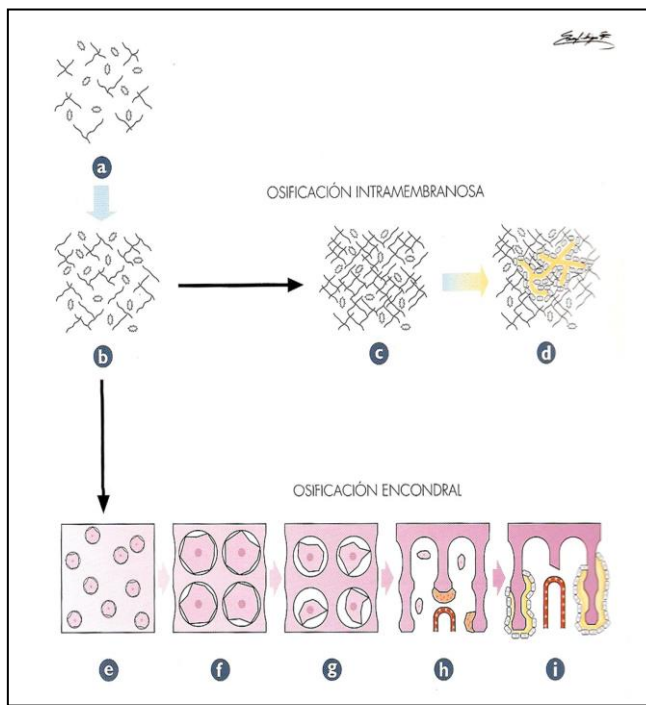


Fig. 1 **Osteogénesis**². El esquema refleja los principales procesos de dos diferentes tipos de osificación: a) Mesénquima; b) Mesénquima con aumento de densidad; c) Esbozo de tejido fibroso; d) Osteogénesis; e) Esbozo de cartilago hialino; f) Cartilago hipertrofico; g) Cartilago calcificado; h) Condrolisis; i) Osteogénesis

Por lo general, en condiciones normales se forma antes que nada, *hueso esponjoso*, cuyas estructuras están representadas por trabéculas delgadas que se engrosan sucesivamente. El *hueso compacto* aparece sólo en un segundo tiempo, por adelgazamiento de los intersticios habidos entre las trabéculas con confinamiento de los espacios vasculares en el interior de delgados canales para el mantenimiento del trofismo celular.²

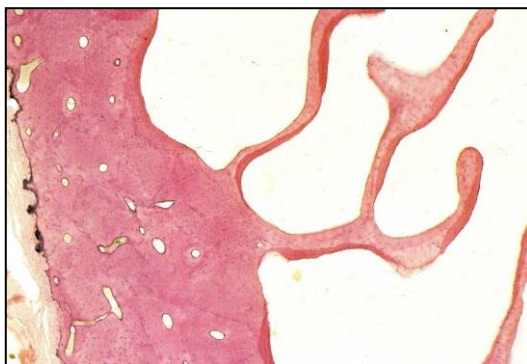


Fig. 2 **Hueso de nueva formación**.² La microscopía óptica destaca en la parte superior hueso compacto y, en el centro trabéculas de hueso esponjoso. Peroné (Homo).

1.1 Osificación intramembranosa

Algunos huesos planos del cráneo, como el frontal, parietal, occipital y el temporal, el maxilar superior y casi toda la mandíbula (excepto los cóndilos), se forman por osificación intramembranosa y se denominan huesos membranosos.³

La denominación intramembranosa se debe a que la formación de los huesos comienza dentro de una placa membranosa densa de mesénquima que rodea al

cerebro. Este mesénquima denso se produce por división activa y condensación de las células mesenquimáticas en un tejido conectivo muy vascularizado. En ciertas zonas de este mesénquima condensado, un grupo de células mesenquimáticas se diferencia a osteoblastos, que poco después comienzan a secretar matriz ósea orgánica. Este primer signo de formación de un centro de osificación se presenta como una pequeña masa densa homogénea eosinófila rodeada por osteoblastos. Esta matriz recién formada, aún no calcificada se denomina *osteóide* y está compuesta por proteoglucanos y fibras de colágeno, es decir, la parte orgánica de la matriz ósea sin el contenido de las sales minerales.

Tras la formación de la matriz ósea, esta sufre una rápida mineralización por depósito de fosfato de calcio, por lo que se torna más eosinófila, pero siempre se distingue una zona de osteóide coloreada con menor intensidad entre los osteoblastos y la matriz calcificada (Fig. 3).

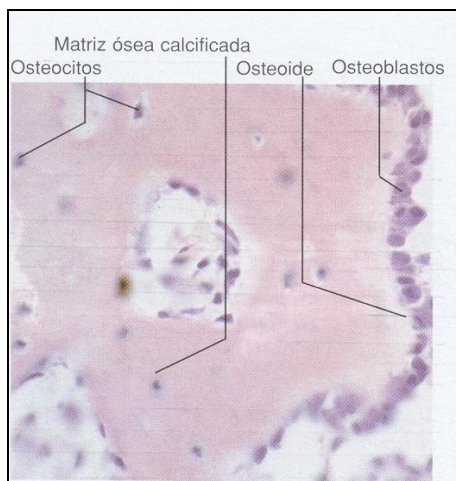


Fig. 3 Fotomicrografía de una parte de un centro primario de osificación de un hueso plano del cráneo de un feto humano en el 3er mes de vida fetal. Tinción con hematoxilina-eosina x 440

El centro de osificación crece en tamaño debido a que durante los posteriores depósitos sobre la matriz se incorporan osteoblastos de la capa circundante, que se transforman en osteocitos y se mantienen unidos entre sí y con los osteoblastos por finas prolongaciones que forman nexos y yacen en canalículos después de que se deposita matriz mineralizada a su alrededor. Los osteoblastos incorporados son reemplazados por otros, que se diferencian a partir de las células mesenquimáticas circundantes (más tarde de las células osteoprogenitoras). Estas se dividen en forma muy activa, a diferencia de los osteoblastos, que nunca sufren mitosis.

Los pequeños islotes o trabéculas aisladas de tejido óseo recién formado se suelen ubicar equidistantes de los vasos sanguíneos circundantes, por lo que a medida que las trabéculas formadas hacen contacto con las zonas vecinas semejantes, generan una especie de tejido óseo esponjoso con tejido conectivo muy vascularizado en los espacios, denominado *esponjosa primitiva*.

En los sitios donde con posterioridad se formará tejido óseo compacto tiene lugar un engrosamiento constante de las trabéculas por depósito de tejido óseo recién formado, por lo que se estrechan en forma gradual los espacios ocupados por tejido conectivo alrededor de los vasos sanguíneos. Así se origina una *compacta primitiva* en la que los vasos están ubicados en pequeños canales que contienen tejido conectivo. En ambos tipos de tejido óseo primitivo las fibras de colágeno se entrecruzan al azar, lo que se denomina hueso entretejido (ing. woven bone). En la posterior remodelación del tejido se origina tejido óseo maduro con las fibras

ordenadas en láminas. Debido a las capas concéntricas irregulares de osteocitos y a cierta separación en capas de las fibras de colágeno (pero sin la disposición densa paralela en cada capa), la compacta primitiva puede presentar cierta semejanza superficial con los sistemas de Havers, por lo que se denomina sistemas de Havers primitivos u osteonas primitivas.

El resultado del proceso es la formación de un tejido óseo primitivo vascularizado, rodeado por una membrana condensada de mesénquima, que más tarde se transforma en *periostio*. Posteriormente, durante la remodelación continua y el crecimiento del hueso plano, los osteoblastos de la superficie del tejido óseo recién formado derivan de células osteoprogenitoras óseas de la porción profunda del periostio y relacionadas con el endosito.

Al comienzo del desarrollo de los huesos planos del cráneo se deposita tejido óseo nuevo sobre sus bordes y sus superficies. Para seguir el ritmo del crecimiento del encéfalo es necesario aumentar la cavidad craneana, lo que se logra por resorción simultánea del tejido óseo de las superficies exterior e interior con depósito continuo sobre ambas superficies y sobre los bordes.

1.2 Osificación endocondral

Los huesos de la base del cráneo, de la columna vertebral, de la pelvis y de las extremidades son denominados *huesos de sustitución*, puesto que en una primera etapa, están constituidos por cartílagos hialinos y, posteriormente son sustituidos por tejido óseo, gracias a un proceso denominado osificación endocondral.

Se comprende con mayor facilidad la osificación endocondral al analizar la evolución de los huesos largos de las extremidades, por ejemplo el fémur, donde la osificación del modelo cartilaginoso comienza hacia la séptima semana de vida fetal. El primer indicio de comienzo de formación del hueso se detecta cerca del centro de la futura diáfisis, por la aparición del *centro de osificación primario o de la diáfisis*. Aquí se hipertrofian los condrocitos, por lo que aumenta el tamaño de las lagunas y disminuye la matriz cartilaginosa (Fig. 4A) hasta que quedan sólo finos tabiques, que a continuación se calcifican por lo que la matriz se torna más basófila (Fig. 4B).

Los condrocitos degeneran y mueren, posiblemente como consecuencia de la desaparición de la difusión en la matriz después de su calcificación.

Paralelamente a las modificaciones en el cartílago, las células del pericondrio que rodean la parte central de la diáfisis adquieren propiedades osteogénicas, y el pericondrio se denomina ahora periostio. Las células de la parte profunda del periostio se diferencian a partir de células osteoprogenitoras que proliferan y continúan su diferenciación a osteoblastos. Estas células forman rápidamente, por un proceso idéntico al de creación de un centro de osificación por osteogénesis intramembranosa, una delgada capa de tejido óseo alrededor de la porción central de la diáfisis, denominada *manguito o collar perióstico*.

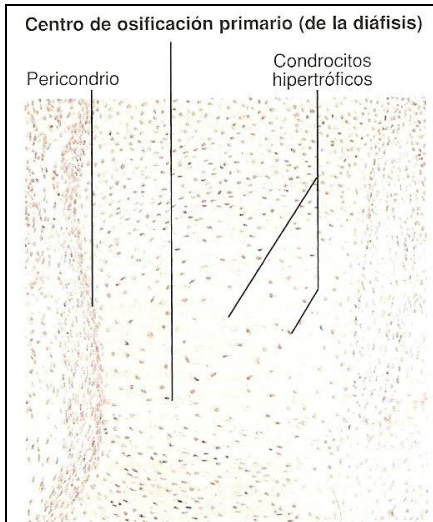


Fig.4A Fotomicrografías del centro de osificación primario de la diáfisis en el desarrollo endocondral de un hueso largo¹. Hipertrofia de los condrocitos en la porción de la diáfisis del modelo cartilaginoso recién formado del futuro hueso largo. Tinción con HE x 110

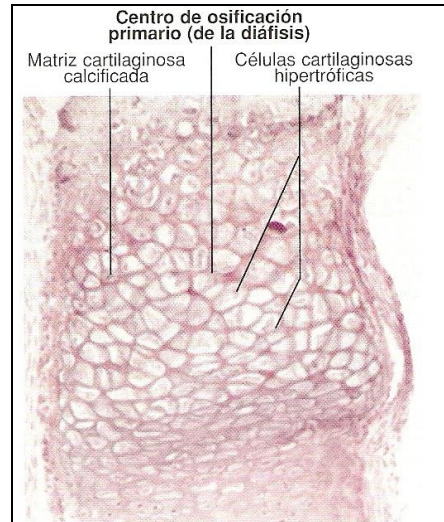


Fig. 4B Fotomicrografías del centro de osificación primario de la diáfisis en el desarrollo endocondral de un hueso largo¹. En un estadio posterior al de Fig. 4 A, los condrocitos son tan grandes que la matriz cartilaginosa que los rodea está reducida a finos tabiques. Estos son fuertemente basófilos (oscuros en la imagen) puesto que la matriz ha sufrido calcificación desde el centro de osificación. Tinción con HE x 110

Además, tejido conectivo primitivo vascularizado de la porción profunda del periostio crece a través del manguito por actividad osteoclástica, pero se caracteriza por ocurrir sólo en un único sitio del manguito, denominado *yema o brote perióstico* (Fig. 5), e invade los espacios de la matriz cartilaginosa.

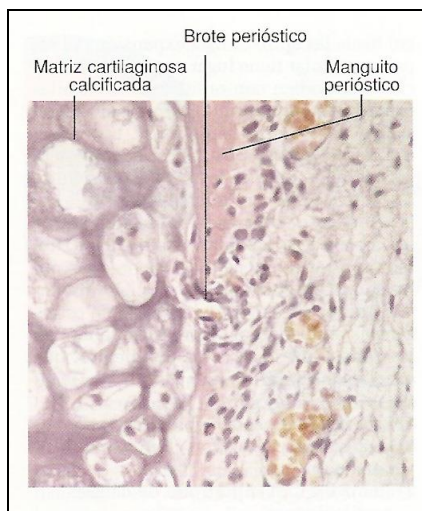


Fig. 5 Fotomicrografía de un centro de osificación primario del desarrollo endocondral de un hueso largo (de un feto humano en el 3º mes de vida fetal)¹. Un brote perióstico de mesénquima vascularizado en crecimiento (con actividad osteoclástica) ha perdido el manguito perióstico. Tinción HE X 275

Los vasos del brote perióstico se ramifican y envían capilares hacia las cavidades de cada extremo del modelo cartilaginoso (Fig. 6).

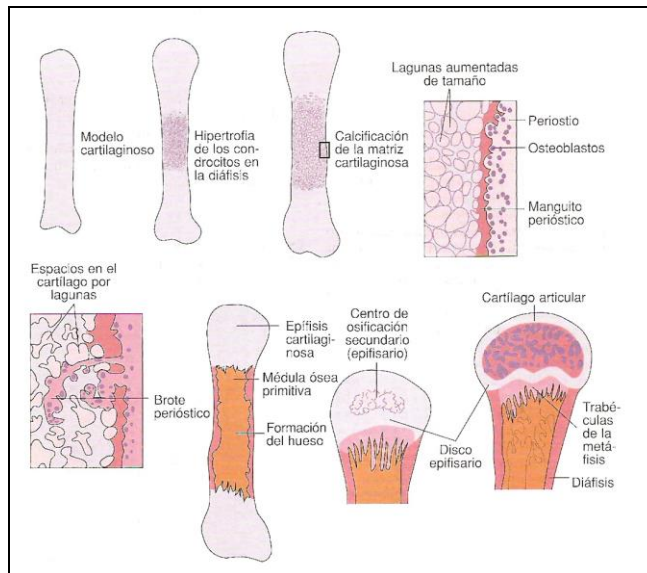


Fig. 6
Dibujo esquemático de los pasos sucesivos en la osificación endocondral de un hueso largo (según Gollman)¹

El brote perióstico arrastra células mesenquimáticas que se diferencian a médula ósea primitiva o a osteoblastos. Los osteoblastos utilizan las trabéculas cartilaginosas calcificadas como armazón, dado que forman una capa epiteloide sobre sus superficies y comienzan a depositar allí matriz ósea (también aquí existe una delgada capa de osteoide antes de la mineralización de la matriz ósea secretada). Las trabéculas óseas formadas adquieren un aspecto muy característico, puesto que contienen un núcleo de cartílago calcificado muy basófilo, rodeado por una capa de tejido óseo eosinófilo. Por fuera se observa una capa de osteoblastos.

Las modificaciones morfológicas descritas se denominan en conjunto *centro de osificación primario*.¹

1.3 Huesos largos

1.3.1 Crecimiento longitudinal⁴

Tras la formación del centro primario de osificación en la diáfisis se comienza a expandir el *espacio medular primitivo* (formado por fusión de lagunas del cartílago) hacia las epífisis. Esta expansión del espacio medular tiene lugar cuando los osteoclastos resorben con rapidez las trabéculas óseas formadas al principio, que solo representan un armazón temporario. Los osteoclastos se forman por fusión de preosteoclastos derivados de las células progenitoras de osteoclastos, desarrollados en el estroma de la médula ósea. Al mismo tiempo que el espacio medular alcanza los extremos epifisarios del cartílago se ordenan allí los condrocitos en columnas longitudinales y los pasos sucesivos del proceso de osteogénesis endocondral se producen ahora en las zonas sucesivas correspondientes, que son desde la epífisis (Fig. 7):

- 1) Una zona de cartílago de reserva o reposo
- 2) Una zona con proliferación de células cartilaginosas
- 3) Una zona con hipertrofia de células cartilaginosas
- 4) Una zona de calcificación de cartílago
- 5) Una zona de condrolisis
- 6) Una zona de osteogénesis.

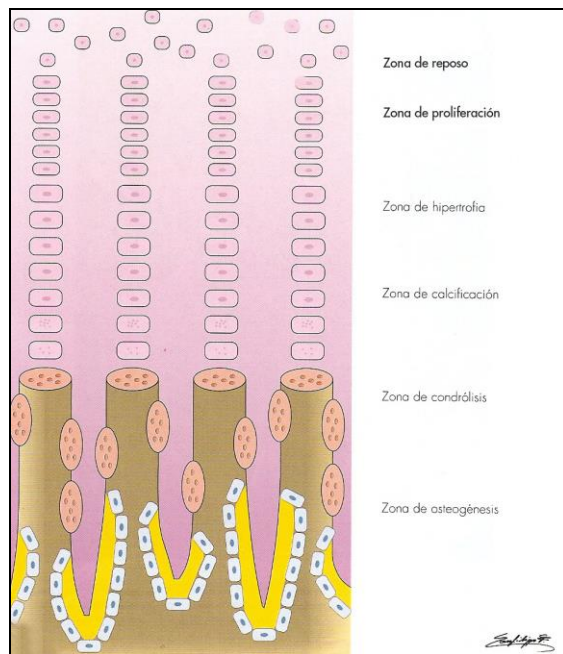


Fig. 7 Osificación endocondral². El esquema representa las seis zonas que caracterizan las distintas fases de la actividad celular, que conduce a la evolución del cartílago en tejido óseo en un plano de crecimiento metafisiario.

La zona en que la diáfisis pasa a ser epífisis se denomina *metáfisis* y corresponde a las zonas 5 y 6.

La *zona con cartílago de reserva o zona de reposo* (1) se compone de cartílago bastante primitivo en el que tiene lugar un lento crecimiento en todas direcciones, son células poco activas.

La *zona de proliferación de células cartilaginosa*s contiene las columnas longitudinales de células cartilaginosa. Las lagunas son aplanadas, con el eje longitudinal perpendicular a las columnas longitudinales de células cartilaginosa. La activa división de las pequeñas células aplanadas implica un aumento de la longitud del cartílago.

En la *zona de hipertrofia* maduran las células y aumentan de tamaño, lo que contribuye al aumento longitudinal del cartílago. En este momento, por métodos histoquímicos en los condrocitos se puede determinar la presencia de cantidades importantes de fosfatasa alcalina.

La *zona de calcificación* siempre es bastante angosta. Casi ha desaparecido la matriz ósea entre las lagunas vecinas dentro de una columna de células cartilaginosa y en la escasa cantidad remanente se comienzan a depositar las sales de calcio.

En las zonas de condrolisis y osteogénesis los condrocitos degeneran y mueren, y sus lagunas amentadas de tamaño son invadidas por asas capilares y células progenitoras óseas provenientes del espacio medular primitivo. Los osteoblastos se diferencian y se unen sobre las superficies de las columnas cartilaginosa, y depositan allí una capa de matriz ósea, para formar las trabéculas primarias.

En cortes transversales al eje longitudinal del hueso se distinguen las trabéculas cartilaginosa longitudinales calcificadas como paredes de tubos longitudinales. Durante el crecimiento longitudinal continuo del hueso se eliminan por resorción (actividad osteoclástica) los extremos diafisarios de las trabéculas pero al mismo tiempo se prolongan las trabéculas desde la epífisis con similar velocidad, por lo que la metáfisis no modifica su longitud.

Los centros primarios de osificación aparecen en todos los principales huesos del esqueleto antes del fin del tercer mes de vida intrauterina. En las epífisis

la característica hipertrofia de los condrocitos, que indica el inicio de la osificación, es evidenciable solo más adelante; por lo general, después del nacimiento. Después, en estas zonas habrá una invasión de las cavidades producidas por los condroclastos correspondientes a los vasos sanguíneos y al tejido osteogénico, provenientes del pericondrio, con la formación de los centros de osificación secundarios.

La expansión de los centros secundarios produce la sustitución del cartílago epifisario por hueso; en la periferia, permanece una capa que constituye el *cartílago articular*, mientras que hacia la diáfisis se forma un disco colocado transversalmente, llamado *cartílago de crecimiento o de conjugación*. El mismo corresponde a la parte cartilaginosa del plano de crecimiento metafisario, colocado entre epífisis y diáfisis, donde la continua multiplicación de los condrocitos y la sucesiva producción de matriz, en especial en la zona proliferativa, serán responsables del *crecimiento longitudinal* de los huesos largos.

En condiciones normales, en la extremidad epifisaria de la zona proliferativa del cartílago de conjugación, los condrocitos se multiplican a una velocidad que iguala a las células que degeneran, manteniéndose aproximadamente constante el espesor del cartílago de conjugación por un período amplio en la vida de un hueso largo.

El crecimiento del hueso es posible ya que las células cartilaginosas de la zona de reposo proliferan de forma gradual y continuamente, alejándose cada vez más del centro de las diáfisis. Estas producen una matriz, es decir, un nuevo tejido cartilaginoso que es progresivamente sustituido por tejido óseo, resultando al final en un aumento longitudinal de la diáfisis misma. Al finalizar el período de crecimiento, disminuye la actividad proliferativa de los condrocitos, determinando la aparición del cartílago de conjugación, que es sustituido por hueso esponjoso y médula, el proceso se denomina *fusión o soldadura de epífisis*. A partir de este momento, la epífisis y la diáfisis, ambas constituidas por tejido óseo, se continúan una con la otra y ya no es posible un aumento adicional en la longitud del segmento esquelético.

1.3.2 Crecimiento diametral

La diáfisis de los huesos largos crece en diámetro por osificación intramembranosa subperióstica. Al mismo tiempo, por actividad osteoclástica tiene lugar una resorción del tejido óseo de la superficie interna de la diáfisis, aunque a menor velocidad que el depósito óseo en el exterior. En consecuencia, hay un lento incremento del espesor de la pared de la diáfisis, paralelo con el aumento del diámetro de la diáfisis y del espacio medular (Fig. 8).

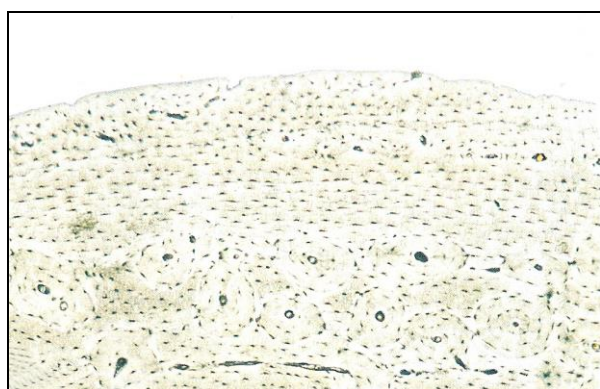


Fig. 8 **Crecimiento diametral del hueso**². Nótese como el hueso aposicional forma los sistemas circunferenciales externos (parte superior de la imagen) que sufren sucesivamente una remodelación (parte inferior de la imagen). Cortical de tibia no descalcificada y no incluida (hombre).

1.4. Desarrollo de los huesos cortos

Al igual que en las epífisis de los huesos largos, aquí la osificación comienza en la porción central del cartílago y se extiende en todas direcciones.

Al finalizar el crecimiento, se forma una capa muy delgada de hueso subperióstico compacto en la parte externa, mientras que el cartílago persiste en las partes correspondientes a las superficies articulares.

2. Modelación de los huesos⁵

Durante todo el proceso de crecimiento, es decir, la infancia y la primera juventud, los huesos mantienen aproximadamente su forma externa. Esto se debe a que durante el período de desarrollo, además del crecimiento longitudinal (en los demás huesos, distintos de los huesos largos, un crecimiento en tamaño) tiene lugar una modelación de las superficies externa e interna del hueso, dado que se deposita y se resorbe tejido óseo en distintas zonas (Fig. 9). Como en todos los casos, la formación del hueso se produce por actividad de los osteoblastos, mientras que la resorción es llevada a cabo por los osteoclastos, pero la modelación se caracteriza porque las dos actividades son independientes entre sí, con predominio de la primera. Se dice que los procesos no están acoplados, a diferencia de la actividad acoplada y equilibrada de la remodelación. El predominio de formación de tejido óseo conduce al incremento constante de la masa ósea en el período de crecimiento hasta alcanzar un valor máximo de "masa ósea pico", a los 20 – 25 años, es decir cuando el esqueleto adquiere su tamaño y forma definitivos.

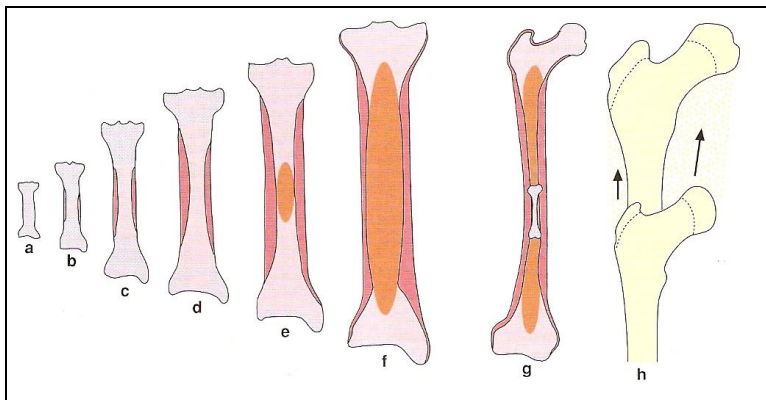


Fig. 9. Dibujos esquemáticos que ilustran el desarrollo, crecimiento y modelación de los huesos largos. De a a f se observa el desarrollo de la tibia¹. a) molde cartilaginoso, b) y c) centro primario de osificación de la diáfisis, d) centros secundarios de osificación epifisarios, e) período de crecimiento longitudinal con un disco epifisario en cada extremo del hueso, f) hueso desarrollado con la unión ósea de las epífisis con la diáfisis, g) fémur totalmente desarrollado y del recién nacido (en la misma escala), h) dos períodos durante el crecimiento longitudinal del extremo superior del fémur. La zona punteada ilustra cuánto tejido óseo persistiría si no se produjeran resorción y modelación simultáneas.

El depósito y la resorción de tejido óseo durante el proceso de modelación se demuestran mediante la utilización de isótopos osteótrofos o antibióticos fluorescentes como las tetraciclinas, que se depositan sobre el tejido óseo recién formado. Si se administra un isótopo osteótrofo a un ratón en crecimiento, los cortes radioautográficos longitudinales de la tibia mostrarán que se ha formado tejido óseo nuevo por debajo del endosito en la parte superior del hueso, y por debajo del periostio en la parte cilíndrica del hueso. Estudios histológicos simultáneos de cortes vecinos muestran la aparición subendóstica de osteoclastos en la parte cilíndrica y subperióstica de la parte superior, como expresión de que al mismo tiempo tiene lugar el depósito de hueso y su resorción por debajo de distintas zonas de endosito y periostio, respectivamente, en el mismo hueso. Durante la modelación en el período

de crecimiento tiene lugar un desplazamiento de las superficies óseas, denominado “drift”.

3. Remodelación de los huesos⁶

Es el mecanismo por el cual el tejido óseo formado se reemplaza por tejido nuevo. En consecuencia, el tejido óseo primario que es reemplazado por tejido nuevo en la remodelación será hueso de tipo no laminar, mientras que después del reemplazo será hueso laminar.

Comienza en los primeros estadios de la vida postnatal y continúa durante toda la vida. Por lo tanto durante el período de crecimiento tiene lugar paralelamente a la modelación ósea.

Se caracteriza porque *la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos está acoplada*, de modo tal que *trabajan en conjunto como una unidad*, denominada unidad remodeladora ósea (BRU) (inglés bone remodelling unit) donde la cantidad de tejido óseo que se reabsorbe es reemplazada por una cantidad equivalente de tejido óseo recién formado.

A través de este mecanismo *los sistemas de Havers primitivos u osteonas primarias* formados por láminas no muy bien definidas basadas en fibras de colágeno que transcurren en todas direcciones, se transforman en *sistemas de Havers definitivos u osteonas secundarias*, que contienen láminas concéntricas formadas por fibras de colágeno de transcurso paralelo (Fig. 10).

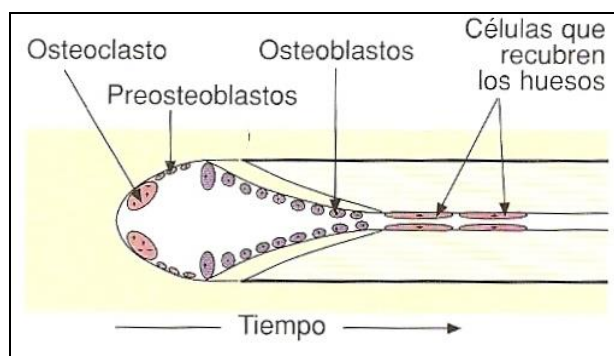


Fig. 10 Unidad remodeladora de hueso compacto¹

La remodelación comienza cuando un grupo de preosteoblastos se activa y da lugar a la aparición de osteoclastos, que comienzan con la resorción de tejido óseo y la creación de un conducto cilíndrico. Los osteoclastos forman una cabeza perforante (inglés Cutting cone) claviforme que se desplaza por el hueso y perfora un conducto cilíndrico por resorción, con un diámetro correspondiente al de la última osteona. La última parte de la resorción es llevada a cabo por células mononucleares (posiblemente preosteoblastos). Después de la resorción se produce el crecimiento interno de los huesos recién formados y entonces se diferencian osteoblastos que depositan capa tras capa de tejido óseo laminar sobre las paredes del conducto, que a continuación se rellena y da lugar a la formación de una osteona cortical (secundaria).

El depósito de tejido óseo comienza con la formación de una línea de cemento que separa la futura osteona del tejido óseo circundante. En un corte longitudinal del conducto en la unidad remodeladora se distingue una forma de cono alargado, el *cono de cierre* (inglés closing cone), donde la punta del cono expresa el

cierre gradual del conducto (Fig. 10). Finalmente, los osteoblastos se transforman en células de recubrimiento óseo, que tapizan el conducto de Havers.

En el tejido óseo esponjoso primitivo transcurren las mismas fases, con activación de osteoclastos, resorción y posterior fase de formación, pero aquí los osteoclastos no resorben un conducto, sino un surco, por lo que un corte longitudinal a través de la unidad remodeladora ósea se visualiza como una unidad cortical seccionada por la parte media (Fig. 11).

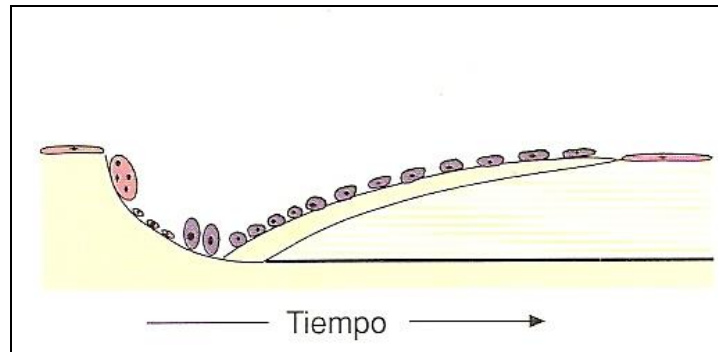


Fig. 11 Unidad remodeladora de hueso esponjoso¹

El surco de resorción comienza en la superficie de una trabécula y desciende hasta una profundidad de unos 70 μ m. (espesor promedio de una osteona trabecular). Aquí también los osteoblastos terminan transformándose en células de recubrimiento óseo, que forman una capa delgada sobre la superficie de la trabécula. El tejido óseo laminar recién formado que ocupa el surco de resorción representa una nueva osteona trabecular.

La remodelación constituye un recambio gradual de todo el tejido óseo primitivo por hueso laminar maduro, pero además es un proceso que continúa *durante toda la vida*, donde se forma generación tras generación de osteonas para lograr reemplazar todo el tejido óseo primitivo por tejido maduro. Los restos de las osteonas previas se distinguen en el hueso cortical bajo la forma de láminas intersticiales.

El proceso de formación de una unidad remodeladora ósea es el mismo para reemplazar tejido óseo primitivo, hueso no laminar o hueso maduro laminar de formación posterior. El acompañamiento de la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos, con activación, resorción y formación de tejido óseo, también denominada *secuencia ARF* (inglés: *activation, resorption and formation*) en la remodelación ósea, implica que la formación de hueso siempre es precedida por resorción ósea y que ésta siempre es seguida por formación de hueso. La frecuencia con que determinada zona ósea sufre remodelación se denomina *frecuencia de activación* y se define por la frecuencia con la cual se forma una unidad remodeladora ósea por la activación de un grupo de osteoclastos en un mismo sitio. En un individuo adulto se remodela el hueso trabecular con una frecuencia unas 10 veces mayor que el hueso cortical, dado que el hueso trabecular normal se activa cada dos o tres años. La frecuencia de activación es afectada por factores locales tales como citoquinas secretadas y factores de crecimiento, y por sobrecargas mecánicas del tejido óseo, pero también por hormonas circulantes, en especial la hormona paratiroidea y las hormonas sexuales.

* **Objetivos del proceso de remodelación**

- ✓ Reemplazar el tejido óseo envejecido que debido a las cargas pueda presentar microfracturas u osteocitos muertos, por otros de mayor calidad.
- ✓ Reorganización de la estructura trabecular del tejido óseo esponjoso, adecuando la cantidad de tejido óseo existente en relación a las cargas para que adquiera máxima fuerza mecánica posible.
- ✓ Asegurar el mantenimiento de la homeostasis del calcio, dado que el constante metabolismo del tejido óseo, con resorción del mismo, favorece el intercambio de iones calcio entre el líquido extracelular y el plasma sanguíneo.

* **Desventajas de la remodelación**

En el período posterior a haber alcanzado la masa ósea pico (a partir de los 30-40 años aproximadamente), es causal de una pérdida gradual e irreversible de masa ósea durante el resto de la vida (Fig. 12).

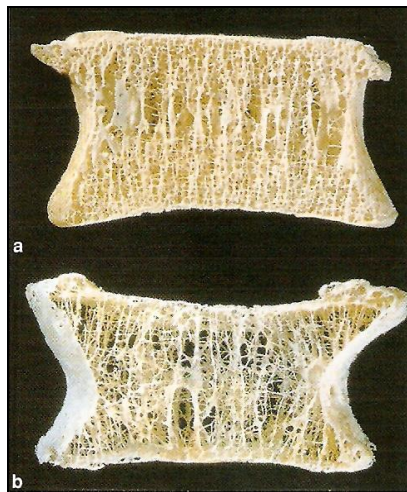


Fig. 12 a) Fotografía de un disco intervertebral cortado por la parte frontal, de un adulto joven. El hueso se compone, en su mayor parte, por tejido óseo trabecular (esponjoso), sólo rodeado por una fina capa de tejido óseo cortical (compacto). Nótese que las trabéculas son más gruesas en sentido vertical, correspondiente a la carga del peso en posición erecta. b) Fotografía similar, correspondiente a un disco intervertebral de una mujer de 80 años: Obsérvese la notable disminución del tejido óseo trabecular, determinado por la edad. (Según Li. Mosekilde)¹.

Esto se debe a que en cada unidad remodeladora ósea, se reabsorbe más hueso del formado de nuevo, con la consiguiente pérdida de masa ósea. Esta pérdida se acelera cuando el equilibrio óseo ya negativo causa adelgazamiento de la estructura trabecular, por lo que el surco de resorción en algunos casos, perfora una trabécula, o dos surcos ubicados cada uno a un lado de la trabécula se fusionan y la perforan (Fig. 13). En consecuencia en este sitio ya no se forma tejido óseo, dado que los osteoblastos solo forman tejido óseo sobre una superficie preexistente.

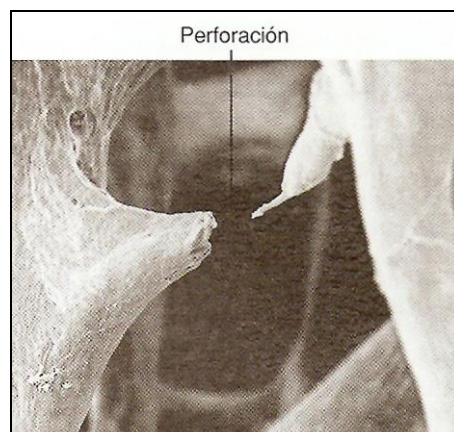


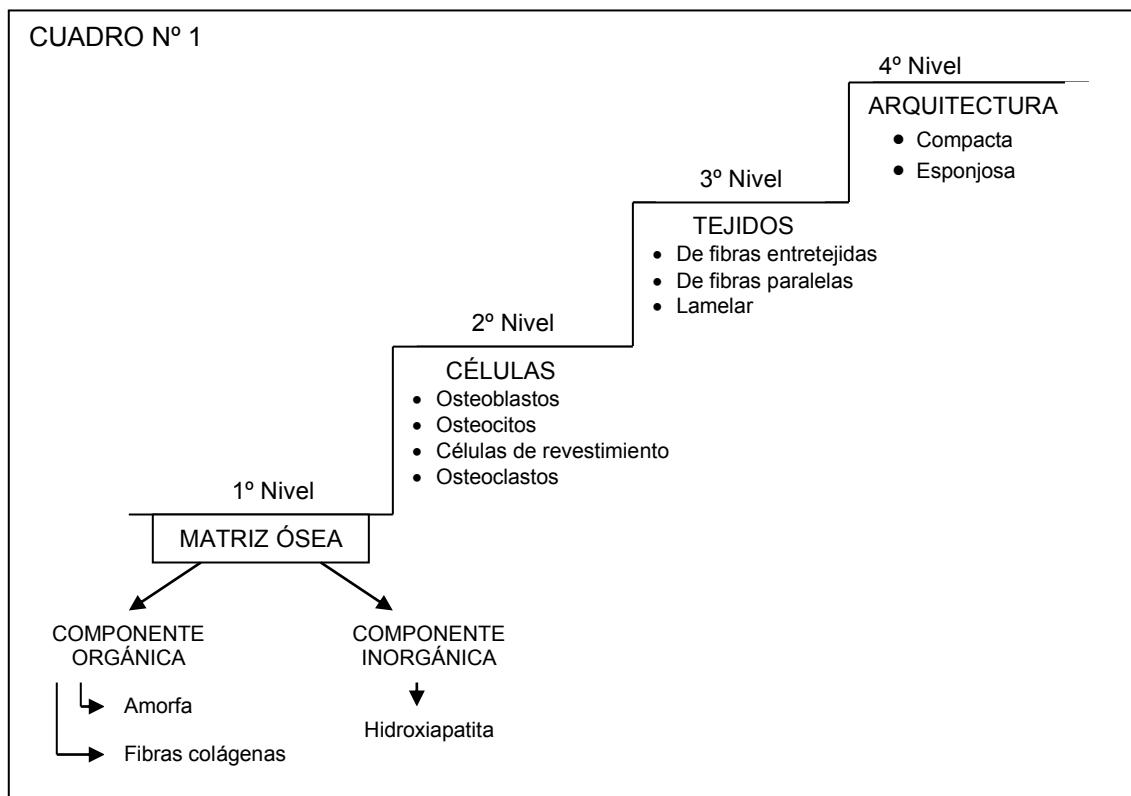
Fig. 13 Trabécula donde la actividad osteoclástica relacionada con la remodelación la ha perforado¹.

4. Niveles organizativos del tejido óseo²

El término hueso es utilizado para indicar no solo al tejido óseo sino también al órgano representado por el segmento esquelético. El hueso, tal como los demás órganos, está configurado de acuerdo a distintos niveles que parten de componentes elementales como las células y la sustancia intercelular, hasta alcanzar formaciones complejas que, en el caso específico, están representadas por segmentos esqueléticos verdaderos.

Cada grado organizativo está caracterizado por formaciones que dependen jerárquicamente de las estructuras del nivel anterior.

Asimismo en cada nivel, las formaciones están agrupadas según distintas características intrínsecas macroscópicas, semi-microscópicas o submicroscópicas (Cuadro N° 1).



4.1 1º Nivel de organización del hueso está representado por la matriz ósea. Como este tejido biológico está poderosamente mineralizado, la matriz está constituida por dos componentes: una orgánica y otra inorgánica. A su vez la componente orgánica se divide en dos partes: una amorfa (el material orgánico presente en el fluido intersticial) y una fibrilar (el colágeno). La componente inorgánica, aún cuando presenta sales de calcio, está principalmente constituida por un fosfato especial: la hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$.

4.2 2º Nivel de organización está representado por las células. Las verdaderas células óseas son los *osteoblastos*, que producen la matriz ósea y condicionan la mineralización; los *osteocitos*, las *células de revestimiento* o *lining bone cells*, que residen, respectivamente en el interior de la matriz o sobre las superficies periostales, vasculares y endostales del hueso, y por último, los *osteoclastos* encargados de la resorción ósea. Debe destacarse que los osteoblastos y los osteoclastos están presentes siempre y cuando las condiciones

mecánicas o metabólicas los requieran, mientras que los osteocitos y las células de revestimiento representan la población estable del tejido óseo.

4.3 3º Nivel: prevé la organización del tejido óseo, cuya estructura depende, sobre todo, de la forma en que se sucede el reclutamiento de las células formadoras de hueso, pero también de las exigencias mecánicas.

El tejido óseo puede asumir tres tipos de estructuras:

- ⇒ *tejido óseo de fibras trenzadas* (las fibras colágenas están desordenadas),
- ⇒ *tejido óseo de fibras paralelas*: las fibras se disponen paralelas entre sí, típico de los huesos sometidos a tracción,
- ⇒ *tejido óseo lamelar*: las fibras se disponen en lamelas, es el principal tejido que forma parte del adulto.

Además, las *variedades titulares* pueden ser diferentes en función a la sucesiva aparición en la osteogénesis ósea, en hueso primario o de adición, y hueso secundario o de sustitución.

El hueso primario modela la forma macroscópica de las estructuras esqueléticas, mientras que el hueso secundario reemplaza los tejidos existentes, renovando la micro estructura, sin modificar la forma: hueso remodelado.

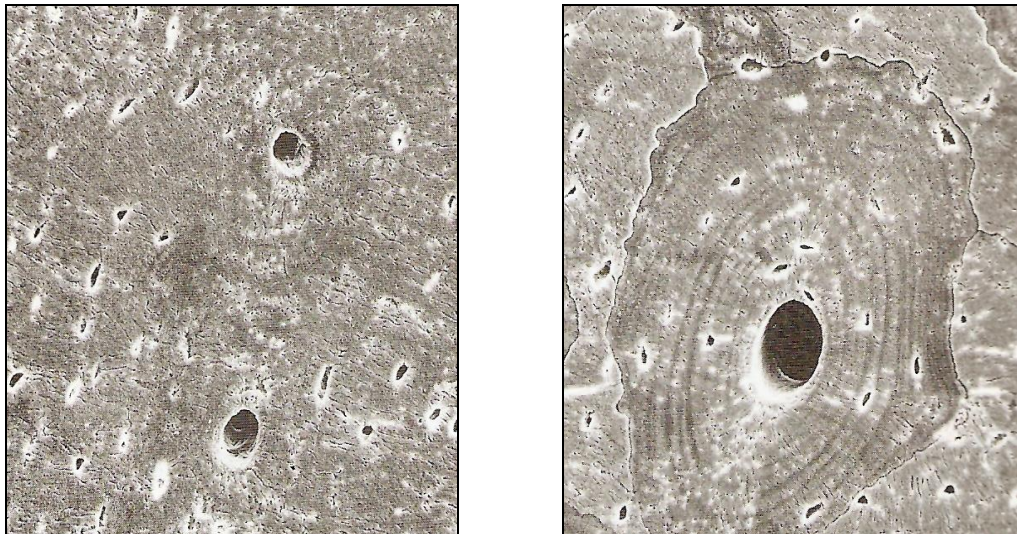


Fig. 14 Las imágenes observadas a través del SEM en secciones transversales no descalcificadas de la cortical tibial de un adolescente, A. Bianchi. a) OSTEONES PRIMARIOS. No existe ninguna solución de continuidad tanto entre los osteones primarios, como entre sí y el tejido circundante; b) OSTEONES SECUNDARIOS. Una línea neta cementante separa el osteón secundario de la brecha interosteónica.

4.4 4º Nivel de organización de los huesos, define las configuraciones macroscópicas que determinan la forma y la estructura del segmento esquelético de manera individual y pueden estar conformadas por todas las variedades titulares del tercer nivel: la arquitectura compacta y la arquitectura esponjosa. La diferencia sustancial entre las dos arquitecturas reside, exclusivamente, en la densidad tisular, es decir, en la distinta relación existente entre la superficie del hueso con respecto a su volumen ($R = S/V$). Esta diversidad conlleva a una necesaria y diferente relación de vascularización, que se refleja, entonces, en una variedad diferente de turnover óseo.

La arquitectura esponjosa resulta notablemente más vascularizada que la compacta; esto determina una posibilidad de adaptación estructural mayor, además de ser la primera estructura involucrada cuando las exigencias metabólicas lo requieran. Las dos arquitecturas se localizan topográficamente en zonas distintas,

originando los segmentos esqueléticos individuales que representan el nivel superior de la organización ósea. La modalidad de vascularización de los segmentos esqueléticos no está en función de su morfología sino, únicamente, de la arquitectura (Fig. 15).

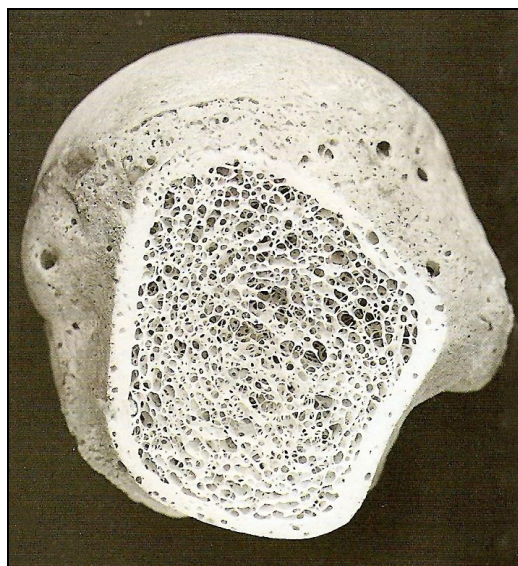


Fig. 15 Sección de húmero en el cuello quirúrgico². Disposición de las distintas arquitecturas. En los huesos, el compacto delimita y encierra en su interior al esponjoso.

4.1 Matriz ósea

Sustancia extracelular del tejido óseo que le confiere dureza y resistencia.

Es un material moderadamente hidratado en el ser vivo, un 10% de su contenido está representado por agua. El restante 90%, el cual expresa su peso seco, está compuesto por el 70% de *matriz inorgánica*, es decir, sales minerales principalmente agregadas en forma de cristales. El restante 30% está conformado por *matriz orgánica*, constituida a su vez por el 95% de componente fibrilar, representada por macromoléculas de estructura de colágeno y el remanente 5% por la componente no fibrilar, que comprende biomoléculas regulatorias y carbohidratos.

Las proporciones de los distintos elementos constituyentes no son, de cualquier forma, absolutas, sino que varían con la edad, la ubicación ósea, el estado metabólico y, por supuesto con las condiciones de alteración patológica.

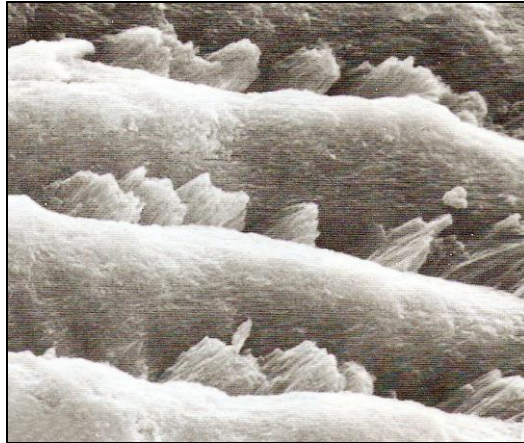
4.1.1. Matriz inorgánica

La matriz inorgánica ósea está formada por cristales muy pequeños planos, con una longitud de 64 nm aproximadamente, con eje mayor paralelo a las fibras colágenas, que pueden estar dispuestos en el exterior o en el interior de las mismas. En los espacios muy delgados entre los cristales están presentes agua y macromoléculas orgánicas. El principal componente de los cristales minerales es la hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ (Fig. 16), que casi nunca es pura, pero que está asociada a cantidades variables de carbonato. Además, es posible encontrar pequeñas cantidades de fosfatos de calcio no apatíticos.

En la matriz inorgánica, además del calcio, fosfatos, hidroxilos y carbonatos, es posible encontrar trazas de otros componentes como aniones citrato, fluoruro, cloruro, cationes magnesio, sodio, potasio, estroncio, hierro, zinc, etc.

Algunos de los mismos pueden sustituir al calcio en la mineralización y, por lo tanto son denominados cationes osteótrofos.

Fig. 16 **Cristales de hidroxiapatita del esmalte interprismático observados a través del SEM²**. Las formaciones horizontales corresponden a los prismas más resistentes, que no se exfolian por fractura. Los cristales en el esmalte son de dimensiones mayores, pero presentan igual composición química que el hueso.



4.1.2. Matriz orgánica

La *matriz orgánica* del hueso está constituida principalmente por dos componentes: A) la componente fibrilar y B) la componente no fibrilar.

A) Componente fibrilar

Constituye aproximadamente el 95% de la matriz orgánica y está representada casi exclusivamente por colágeno de tipo I (Fig. 17).

Fig. 17 **Fibras colágenas observadas a través del SEM²**. Los haces de fibras colágenas están dispuestas en forma organizada (paralelas). Tendó de la cabeza larga del tríceps (Homo).



El **colágeno**:

- ⇒ es uno de los principales componentes extracelulares de la mayor parte de los tejidos conjuntivos,
- ⇒ es una *proteína fibrosa* con bandas características cuando es observada a través del microscopio electrónico,
- ⇒ representa el 25% de las proteínas del cuerpo humano.

La **unidad fundamental del colágeno es la molécula de colágeno o tropocolágeno**, constituida por tres cadenas polipeptídicas envueltas entre sí en forma helicoidal. Tiene una longitud de 300 nm y 1,5 nm de diámetro.²

Las moléculas de colágeno se unen entre sí a lo largo del eje mayor con enlaces transversales y forman polímeros ordenados, que constituyen las *fibrillas colágenas*. Éstas son estructuras filamentosas con un calibre de 10 a 300 nm que proveen un adecuado soporte a todo tejido conjuntivo. En el interior del tejido, las fibras colágenas están reunidas en gran número para dar origen a grandes haces de

fibras colágenas o permanecer aisladas trenzándose entre sí, para constituir el tejido reticular.

En el tejido óseo, el colágeno está totalmente sumergido en la matriz mineral con la **función principal de impartir resistencia mecánica** a esta estructura. La fibra colágena es flexible más no extensible y ofrece una notable resistencia a la tracción. La matriz mineral por sí sola, por ser extremadamente dura, es rígida y no tiene la capacidad de resistir cargas curvas. La trama de colágeno, funcionando como un andamio para la matriz mineral, permite, por otra parte y dentro de ciertos límites, que se le apliquen cargas sin que haya fractura.

La precipitación de los cristales de hidroxiapatita parece iniciarse en relación especial con algunas zonas particulares de las fibrillas colágenas, definidas como *sacos* o *agujeros* y se perpetúa de acuerdo al esquema organizacional de las fibras.

El *colágeno de tipo I* es un eteropolímero compuesto por dos cadenas polipeptídicas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y, prácticamente es el único tipo de colágeno representado en el tejido óseo.⁷

La *estructura primaria* se debe a la composición en aminoácidos y a la disposición de los mismos en la cadena peptídica. El *colágeno* tiene una composición especial de aminoácidos:

- ⇒ la *glicina*, aminoácido más simple, representa la molécula principal (más del 30%)
 - ⇒ la *prolina*
 - ⇒ la *hidroxiprolina*
 - ⇒ el *triptófano*
 - ⇒ la *cisteína*
- } contenidas en un 20% aproximadamente
- } cantidades mínimas o ausentes del todo

La *estructura primaria* está caracterizada por la secuencia aminoácida *glicina-X-Y* (trímero) donde X e Y generalmente están representados por la *prolina* y la *hidroxiprolina*.

La *glicina* es una molécula poco voluminosa y por ende menos influyente desde el punto de vista del asentamiento estructural y geométrico de la cadena final.

La *prolina* y la *hidroxiprolina* poseen una estructura cíclica plana que impide que los elementos, en forma individual, puedan rotar alrededor del carbono central. Estas moléculas generan zonas rígidas que impiden al polipéptido enredarse sobre sí mismo, y al mismo tiempo, imparten a la molécula una conducta característica en espiral levógira elongada.

La conformación en hélice, que gira en sentido de las agujas del reloj, representa la *estructura secundaria* del polipéptido y a cada giro de la hélice están contenidos tres aminoácidos. La misma cadena muestra, también, una espiral secundaria en la cadena opuesta, denominada *estructura suprasedundaria*, con un espacio suficiente para hospedar en cada giro dos cadenas α .

Las cadenas simples son sintetizadas en los ribosomas adheridos a la membrana del retículo endoplasmático bajo la forma de pro-cadenas α , precursoras de dimensiones mayores, por la adición a las dos extremidades, carboxi - y amino - terminal, de pro-péptidos.

Tres cadenas pro- α se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno (entre los residuos hidroxilisínicos e hidroxiprolínicos) y covalentes (mediante puentes de bisulfuro entre los propéptidos carboxiterminales de la molécula de procolágeno), dando lugar a la *estructura terciaria* conformada en triple hélice, es decir la molécula de procolágeno.

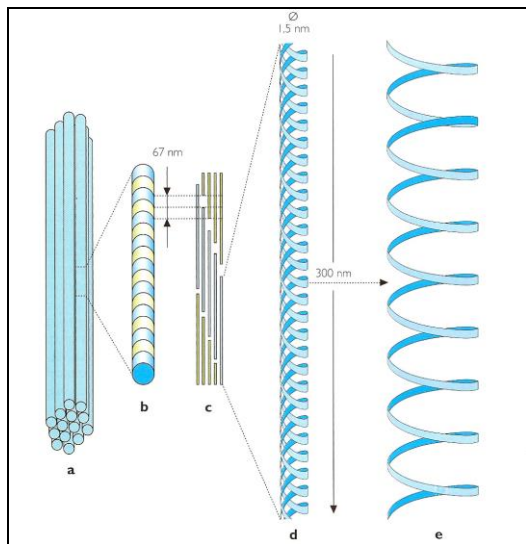
Después de la división de los propéptidos de procolágeno se forma la molécula de colágeno o tropocolágeno, estructurado en triple hélice, con una dimensión de 300nm de longitud y 1,5 nm de diámetro y un peso molecular tres veces mayor a la única cadena α . Las cadenas α del tropocolágeno están imposibilitadas de deslizarse debido a la gran cantidad de enlaces que se forman después del enroscado helicoidal.

El *tropocolágeno* es la macromolécula colágena fundamental y, en el caso específico del tejido óseo está constituido por dos cadenas α_1 y por una cadena α_2 .

El agregado de más moléculas de tropocolágeno lleva a la formación de la fibrilla colágena. Las moléculas se disponen paralelamente una al lado de la otra, pero cada molécula está desfasada con respecto a la vecina en 67nm, el equivalente a aproximadamente, un quinto de la longitud entre el inicio de una molécula y la sucesiva. En el microscopio electrónico estas estructuras aparecen como una serie de bandas más o menos densas alternadas regularmente. Las estrías que presentan son, la expresión morfológica del punto en donde las moléculas se unen cerca del agujero. Se hipotetiza, además, que esta zona es el lugar de formación de los cristales de hidroxapatita, en el cual se inicia la constitución del tejido óseo calcificado.

La fibrilla, una vez formada, es estabilizada en su formación por enlaces tanto intramoleculares, entre las cadenas de tropocolágeno las cuales son definidas como *cross links* o *enlaces transversales*; como intramoleculares, entre los residuos lisínicos. Los cross links son enlaces covalentes que se forman por condensación de los residuos hidroxílicos y aldehídicos de aminoácidos de cadenas adyacentes.

Fig. 18 **Fibras, fibrillas y moléculas de colágeno**². a- Pequeñas fibras colágenas constituidas por la unión de 14 fibrillas, b- aumento de una porción de una fibrilla para evidenciar las bandas características, c- esquema de la disposición de las moléculas de colágeno en forma individual que presentan el desfase característico, con periodo de 67nm, responsables de las bandas, d- aumento de la molécula de colágeno o tropocolágeno en forma individual, e- aumento de una de las tres cadenas polipeptídicas dispuestas en espiral levógira.



B) Componente no fibrilar o componente amorfa

Compuesta por un amplio espectro de moléculas proteicas y glucídicas, preferentemente conjugadas bajo la forma de glicoproteínas, que están englobadas dentro de la matriz mineralizada. La mayor parte de estas moléculas glicoproteicas son sintetizadas y secretadas por los osteoblastos durante su deposición (proteínas endógenas), otras llegan del torrente sanguíneo, filtran a través del endotelio de los capilares (proteínas exógenas) y entran a formar parte de las sustancias extracelulares. Con la mineralización del osteoide, todas estas moléculas quedan atrapadas en el tejido óseo.

Las *proteínas exógenas* más importantes son la albúmina y la glucoproteína α_2 - Hs. Se ha comunicado que ambas tienen afinidad por la hidroxiapatita e inhiben su crecimiento.

Las *proteínas endógenas* son sintetizadas por células óseas y se pueden dividir en cuatro grupos: *proteoglucanos*, *proteínas γ carboxiladas*, *proteínas glucosiladas* y *proteínas RGD*.⁸

B.1 Proteoglucanos

Son macromoléculas que poseen en su estructura algún glucosaminoglucano (GAG), es decir, una larga cadena de disacáridos repetidos, que pueden estar sulfatados o no. Los GAG más comunes son el condroitín sulfato, el dermatán sulfato, el heparán sulfato y el queratán sulfato; éstos se unen a proteínas de alto peso molecular formando proteoglucanos como el agregano y el versicano. El agregano es rico en condroitín sulfato y queratán sulfato, mientras que el versicano es rico en condroitín sulfato. Son muy importantes en el cartílago, donde probablemente tengan una función en la calcificación, ya que quelan calcio e inhiben la formación y el crecimiento de hidroxiapatita. Su función específica en el hueso aún no está dilucidada.

Existen otros proteoglucanos más pequeños cuya estructura es similar a la de los descritos anteriormente, pero la cadena proteica es de menor peso molecular. La decorina y el biblicano son ejemplos de ellos, y ambos son ricos en condroitín sulfato y en dermatán sulfato. Tienen capacidad de unión al colágeno de tipo V, algunas proteínas de la matriz, como la fibronectina, y a diversos factores de crecimiento. Investigaciones recientes conducidas *in vitro* como *in vivo* han permitido hipotetizar que los proteoglucanos pueden estar involucrados en el control de la formación y la extensión de las fibrillas colágenas.⁷

B.2 Proteínas gamma (γ) carboxiladas

Son proteínas que se caracterizan por la presencia de residuos γ carboxilados en el ácido glutámico. Este proceso de carboxilación es postraslacional y vitamina K dependiente.

B.2.1 Osteocalcina

Es una proteína con 49 aminoácidos sintetizada por osteoblastos, aunque se ha encontrado en tejidos no óseos. La 1,25 D estimula su síntesis. Posee tres residuos γ carboxilados por molécula, los que han demostrado ser muy importantes para sus funciones. Tiene alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita y en solución inhibe el crecimiento de cristales, por lo que se ha propuesto que tendrían un papel en la regulación de la longitud de los cristales óseos. En ratones sin el gen de osteocalcina se ha demostrado un probable papel de esta proteína en la regulación del crecimiento del hueso.

Puede regular la actividad de los osteoclastos y sus precursores, puede medir el punto de recambio entre formación y reabsorción ósea, regula la maduración mineral⁹ y en el laboratorio, la osteocalcina se utiliza como un marcador de la función osteoblástica. Algunos autores han descrito que la osteocalcina subcarboxilada (con menos de tres residuos γ carboxilados) podría producir fracturas de cadera en mujeres añosas.¹⁰

B.2.2 Proteína gla de la matriz

No es específica del hueso, ya que se la ha encontrado en riñón, corazón, pulmón y cartílago. Es sintetizada por los condrocitos hipertróficos durante la calcificación del cartílago y se la ha descrito como un marcador de la condrogénesis. Puede inhibir la mineralización.⁹

B.3 Proteínas glucosiladas

Las más importantes por su abundancia en el hueso son la fosfatasa alcalina y la osteonectina.

B.3.1 Fosfatasa alcalina¹¹

Las fosfatasas alcalinas constituyen un sistema múltiple de formas moleculares. Esta heterogeneidad se debe a factores genéticos y a modificaciones postraslacionales. Las isoenzimas ósea, hepática y renal son codificadas por un mismo gen en el cromosoma 1 y sus diferencias se deben a distintos grados de glucosilación. Ya glucosilada, la enzima se une a la membrana plasmática unida a un glucano, unión que es clivada por la fosfolipasa C.

La fosfatasa alcalina podría funcionar como una proteína fosfato transferasa, pero su papel en la mineralización ósea es excluyente siendo un potencial transportador de calcio un inhibidor de los hidrolizadores de la deposición mineral tales como los pirofosfatos.⁹

B.3.2 Osteonectina

No es una proteína exclusiva del hueso. Se ha encontrado en piel, tendón, ovario, testículo, suprarrenales, etc. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 5 y no está muy claro cuales son los factores que regulan su síntesis. Puede unirse a colágeno de tipos I, III y V, lo cual sugiere que interviene en la organización de la matriz⁸, así como con la hidroxiapatita. Esta proteína además, posee dominios de enlaces separados para el colágeno y para los minerales y puede promover la deposición de minerales ante la presencia de colágeno tipo I. Es posible, entonces, que la molécula, después de haber estado unida a las fibrillas colágenas, pueda presentar una orientación constante de los lugares que unen al calcio, con el fin de condensar los cristales de hidroxiapatita en forma precisa.

B.4 Proteínas RGD

También son proteínas glucosiladas pero además en su estructura poseen una secuencia de tres aminoácidos (arg-gly-asp=RGD), la que es utilizada frecuentemente por las integrinas (y en especial el receptor a vitronectina $\alpha\beta$) para posibilitar las interacciones célula – matriz⁷. Las proteínas RGD más importantes son la vitronectina, fibronectina, trombospondina, colágeno, osteopontina y sialoproteína ósea.

Todas tienen en común el reconocimiento del receptor de vitronectina y su función principal es la de facilitar la unión de células óseas a la superficie del hueso.

4.2 2º NIVEL – Células óseas

Si se considera al hueso como un órgano, es decir formado por muchos tipos de tejidos, en el mismo están presentes, además de las células propias, otros numerosos tipos de células como: elementos de la médula en varias etapas de maduración, adipositos, fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas.

La mayoría de estas células, de cualquier forma, realizan actividades que no pertenecen al hueso. Los únicos elementos celulares capaces de regular la homeostasis fosfocálcica del segmento esquelético son las *células óseas propiamente dichas*, representadas por los *osteoblastos*, *osteoclastos*, los *osteocitos* y las *células de revestimiento del hueso*.

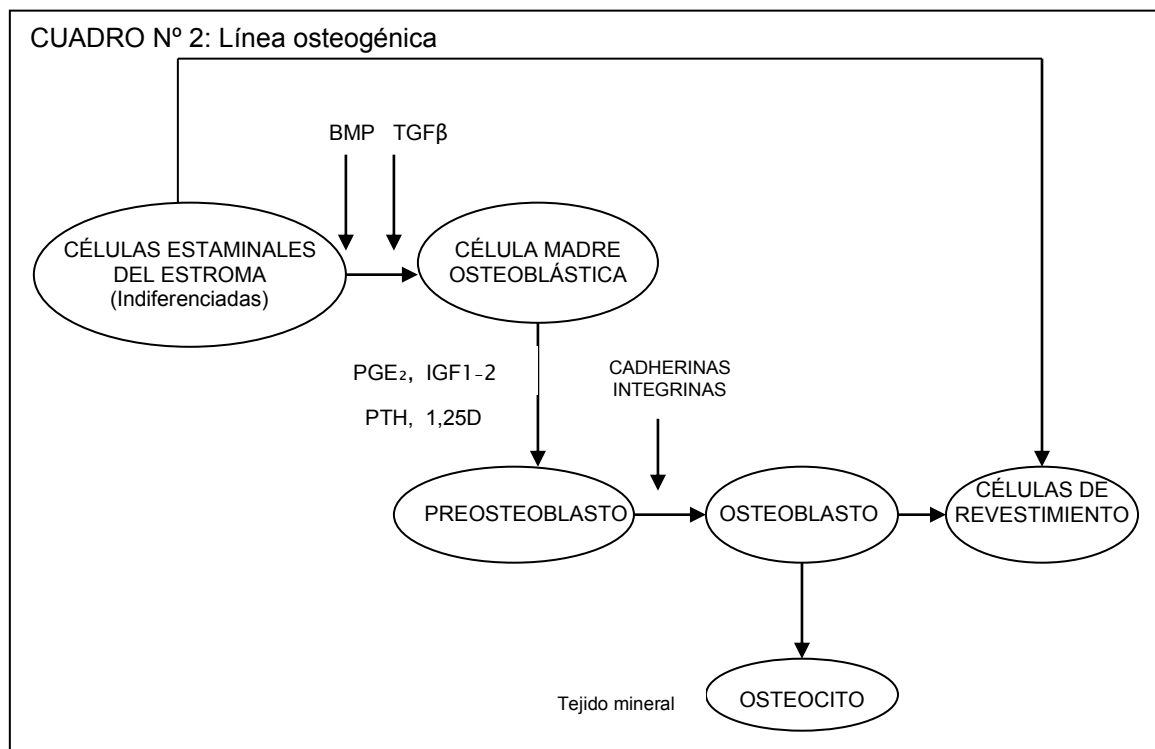
4.2.1 Línea de derivación de los osteoblastos

Los osteoblastos derivan de *células del mesénquima intraembrional*, que en el feto reviste los esbozos esqueléticos para formar la trama de sostén de la médula ósea.

Las células osteoblastos pregeneradoras son elementos sésiles, de tipo fibroblástico que derivan de *células estaminales del estroma*; las mismas se ubican en el conjunto laxo que da sostén al sistema de sinusoides de la médula y del estrato profundo del periostio.¹²

Las células estaminales del estroma son precursoras comunes de otras células como los fibroblastos, los condroblastos y los adipositos.

De cualquier forma, desde el momento en que estos elementos no entran en el círculo, los precursores de los osteoblastos derivan necesariamente de un pool de autoperpetuación de células estaminales del estroma, pero no es posible excluir una posible diferenciación de elementos precedentemente orientados hacia otro tipo celular. En el estado en donde se encuentran los conocimientos actuales, se sabe que los osteoblastos se especializan por modulación, es decir, en forma no mitótica, por sus inmediatos precursores, los *pre-osteoblastos* que derivan por mitosis de células de competencia estaminal del estroma. En consecuencia, la disponibilidad de osteoblastos es función del conjunto de células estaminales del estroma y de la actividad de mitosis de las mismas.⁷



En todo este proceso actúan las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor transformador de crecimiento β (TCF-β) y otros factores que dan origen a una

célula madre osteoblástica. La parathormona (PTH), la 1,25 dihidroxivitamina D (1,25D), la prostaglandina E₂, el IGF-I y el IGF-II son algunos de los factores que promueven la proliferación y la diferenciación de esta célula para dar origen a preosteoblastos y osteoblastos. En estos procesos es muy importante el contacto célula a célula y el contacto célula – matriz, que es facilitado por cadherinas e integrinas. Estas moléculas de adhesión cumplen distintas funciones, entre ellas: transducción de señales mecánicas que regulan funciones celulares, la interacción con otras células, la adhesión a la matriz ósea y la regulación de maduración del osteoblasto. Por ejemplo, algunas funciones del osteoblasto son reguladas por interacción con el colágeno tipo I.⁸

Una vez diferenciado el *osteoblasto* se dispone junto con otras células formando agregados similares al epitelio, verdaderas y propias fuentes de deposición que toman el nombre de *láminas osteogénicas*. Cada osteoblasto asume un aspecto cuboidal o poliédrico disponiendo su propio núcleo hacia el estroma de sostén y recoge los gránulos de secreción en dirección de la superficie de deposición. En una lámina osteogénica, los osteoblastos trabajan unidos, conectados entre sí por medio de distintas uniones y cada célula ocupa un territorio de aproximadamente 15µm². Durante la deposición del tejido óseo algunos elementos de la lámina osteogénica disminuyen y modifican la polaridad de su actividad de deposición para ser incorporada a la matriz pre-ósea, convirtiéndose antes en pre-osteocitos y, después, con la mineralización de la matriz en *osteocitos*.

Durante el proceso de transformación, estas células mantienen relaciones con las células adyacentes y con los elementos de la lámina osteogénica, realizando numerosos procesos citoplasmáticos. Al finalizar la actividad de deposición, los elementos celulares, que no han sido incorporados en la matriz, a pesar de mantener el aspecto epitelioide se aplanan transformándose en *células de revestimiento*. Mientras que ha sido más que comprobado que todos los osteocitos tienen origen de los osteoblastos de la lámina osteogénica, no se puede afirmar lo mismo respecto a las células de revestimiento, ya que una parte de ellas deriva directamente de elementos estaminales del estroma con potencialidad osteoblasto – progenitora y que, después de estímulos oportunos, puedan reconquistar actividades osteogénicas.

El aspecto más importante respecto al complejo de las células de la línea osteogénica, se refiere a cómo todos los elementos pertenecientes a este grupo están siempre en contacto entre sí, constituyendo una importante red de conexión, que se extiende desde las zonas más profundas del tejido óseo hasta los capilares. La organización de esta red celular pareciera ser la base del sistema de control de cada actividad del tejido óseo.

Los cuatro estudios de maduración de la línea osteoblástica se han estudiado por análisis de su capacidad proliferativa (estudios de incorporación de timidina tritiada), por criterios histoquímicas o criterios morfológicos. Además en estudios de inmunolocalización o hibridación in situ se han hallado diferencias en la expresión de marcadores específicos de cada tipo celular.

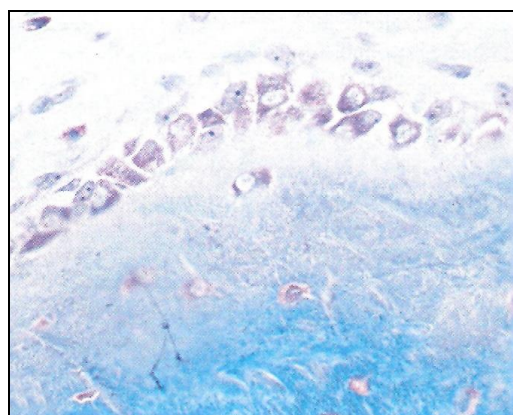
Cuadro N° 3. Expresión de marcadores en distintos estadios celulares de la línea osteoblástica.⁷

MARCADOR	PREOSTEOBLASTO	OSTEOBLASTO	OSTEOCITO
Fosfatasa alcalina	+	+	-
Colágeno de tipo I	+	+	+
Colágeno de tipo III	+	-	-
Colágeno de tipo V	-	+	-
Osteopontina	+	+	+
Sialoproteína	-	+	+
Osteocalcina	-	+	+
Fibronectina	+	+	+
Vitronectina	-	+	+

A) OSTEOBLASTOS

Los *osteoblastos* son las células óseas destinadas a la deposición de la matriz. Son elementos mononucleados de derivación mesenquimatosa que se originan a partir de precursores comunes a los fibroblastos y a los condroblastos. Se presentan con formas variables, dependiendo de la actividad sintética: los de deposición activa tienen forma poliédrica o cuboidal y sus dimensiones están alrededor de los 15-30µm; los que se encuentran al finalizar la deposición, presentan forma aplanada y sus dimensiones alrededor de 0,55 µm, debido a una continua reducción de la cantidad de orgánulos citoplasmáticos.¹³

Fig. 19. **Osteoblastos en deposición activa vistos a través del microscopio óptico².** Los osteoblastos de forma poliédrica, están alineados para formar una lámina osteogénica. Sección de hueso de fémur no descalcificado e incluido en PMMA. Coloración con azul de toluidina.



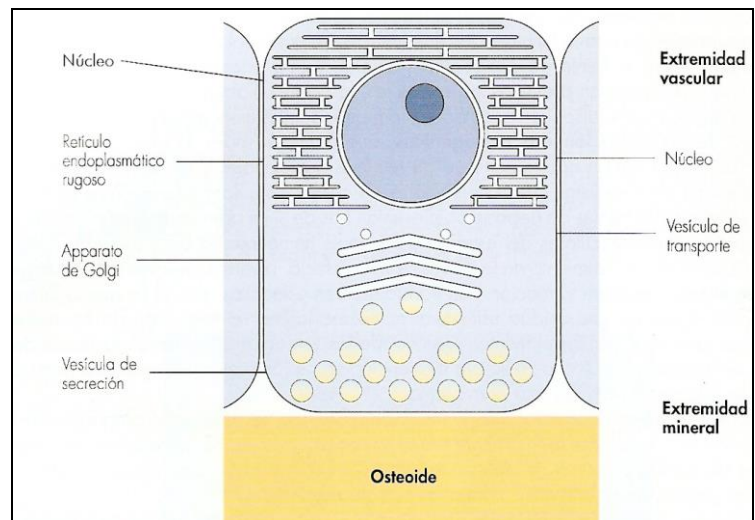
Los osteoblastos son elementos celulares fuertemente dedicados a la síntesis proteica y tienen una estructura que refuerza la función, desarrollándose en forma polarizada. Se reconocen un polo dirigido hacia el frente de deposición y otro que está orientado hacia los espacios extracelulares, donde están presentes las estructuras vasculares. Durante la deposición se disponen acoplados, formando frentes monoestratificados de células contiguas, denominadas láminas osteogénicas, que requieren para su desarrollo sostén e intercambio celular, de un aporte continuo de recursos nutricionales y un pool de elementos estaminales del estroma, listos para diferenciarse en células osteoformadoras.¹⁴ Para que esto pueda realizarse, los frentes de deposición presentan tras de sí un adecuado sostén conjuntivo laxo, rico de células reticulares del estroma y capilares hemáticos. Durante el procedimiento de la deposición, diversos osteoblastos son englobados en

el tejido óseo en formación y se transforman en osteocitos; con el fin que la lámina osteogénica mantenga una unidad estructural es necesaria una reintegración de los mismos con nuevas células. A partir del momento en donde los osteoblastos no tienen la capacidad mitótica, el reemplazo se sucede sólo por diferenciación de los nuevos elementos, a partir del estroma perivascular.

Con el aumento de la deposición, las láminas osteogénicas se desplazan progresivamente hacia el territorio vascular; especialmente en los espacios haversianos, se reducen considerablemente de dimensión, pero se mantienen activas de manera que permanezcan como un adecuado sostén y un aporte nutricional a los osteoblastos.

Los osteoblastos, desde el punto de vista estructural, se presentan como células asimétricas.

Fig. 20 **OSTEOBLASTO**²: el esquema representa la disposición polarizada de los orgánulos celulares durante la deposición



El núcleo, desplazado hacia el estroma conjuntivo, es decir la extremidad vascular de la célula, es muy rico en eucromatina; por lo tanto, es pálido en las coloraciones tanto al microscopio óptico como electrónico y está dotado de un gran nucleolo.

El citoplasma es fuertemente basófilo y presenta un Aparato de síntesis muy desarrollado, con vesículas de secreción hacia el frente de deposición. En el microscopio electrónico de transmisión se reconocen numerosas mitocondrias, centríolos bien evidentes, un gran aparato de Golgi y un retículo endoplasmático granular extendido. En grandes cantidades, existen, también, numerosas vesículas de transporte, que se separan del sistema microtubular para dirigirse hacia la membrana citoplasmática, dirigida hacia el frente de deposición o extremidad mineral. Métodos histoquímicos revelan la presencia de fosfatasa alcalina (uno de los más tempranos marcadores del fenotipo osteoblástico), índice del estado de actividad de las células y una PAS-positiva de las vesículas de transporte que evidencia el contenido glicoproteico. Las vesículas contienen los precursores de las proteínas de estructura de la matriz y de otras numerosas glicoproteínas.

La superficie plasmática dirigida hacia el frente de deposición presenta un aspecto vellosa, por efecto de extraflexiones de la membrana celular. Las extraflexiones implican un aumento de la superficie de intercambio para el transporte: algunas sirven para mantener el contacto con los osteoblastos adyacentes y otras con los osteocitos ubicados en la profundidad del espesor de la

matriz. Los osteoblastos de una lámina osteogénica trabajan estrechamente aplanados durante la deposición, unidos entre sí por uniones del tipo gap-junction que permiten coordinar la actividad de todos los elementos celulares de una lámina osteogénica durante la deposición.

En los osteoblastos, el imponente desarrollo del sistema de orgánulos es índice del notable empeño en la construcción de nuevo hueso. Con este fin, los mismos, desempeñan funciones de síntesis y de deposición de las macromoléculas proteicas necesarias para la formación de la matriz orgánica y se ocupan de la secreción de minerales para la calcificación de la misma. Además, una determinada cantidad de estas células se transforma en osteocitos, para asumir un rol determinante en la regulación de los equilibrios homeostáticos del tejido óseo.

Macromoléculas producidas por la secreción

- * Proteínas estructurales: colágenos, prevalentemente de tipo I y pequeñas cantidades de tipo IV.
- * Moléculas reguladoras: osteonectina, osteocalcina, prostaglandina E₂, sialoproteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, fosfoproteínas, fosfatasa alcalina, factor de crecimiento simil insulina (IGFI), Factor de crecimiento y transformación β (TGF β), interleuquina-1, interleuquina-6 e interleuquinas 11.
- * Enzimas proteolíticas: colagenasa, activadores del plasminógeno.

Una vez constituída la trama de fibras colágenas, definida como osteoide, los osteoblastos proveen su mineralización suministrando iones minerales necesarios para la formación de los crisales de hidroxapatita.

La mineralización se inicia después de la deposición del osteoide y se completa algunos meses después, procediendo siempre de las superficies minerales hacia las vasculares. El paso de los minerales parece realizarse a través de un vehículo microtubular hacia el espacio extracelular de acuerdo al sistema de transporte vascular.¹⁵

Durante la deposición del osteoide, alrededor de un décimo de los osteoblastos, en base al tipo de tejido óseo que se está formando es reclutado para transformarse en osteocitos, después de las señales emitidas por las células englobadas en la matriz.

El proceso de transformación requiere modificaciones estructurales que prevén, ante todo, un cambio de la polaridad de deposición, y por ende, el descenso, por parte de las otras células, de la lámina osteogénica y por la emisión de los procesos citoplasmáticos para mantenerlos en contacto con la lámina misma y con los demás osteocitos. El proceso de transformación de osteoblastos a osteocitos debe ser interpretado como una especie de promoción funcional que adquiere sólo una pequeña parte de los mismos.

Estos osteoblastos disminuyen la secreción hasta perder la capacidad de síntesis de la matriz pero adquieren un rol estratégico fundamental en el control de la homeostasis esquelética y mineral.

B) PREOSTEOBLASTOS

Los preosteoblastos son muy similares ultraestructuralmente a los osteoblastos. Sin embargo, aún no tienen la totalidad de la capacidad de síntesis de matriz orgánica y tampoco tienen la capacidad de división de los osteoblastos.

C) OSTEOCITOS

Los osteocitos son células de aspecto dendrítico y presentan un cuerpo celular del cual salen numerosas prolongaciones citoplasmáticas. Se originan de los osteoblastos, siendo el último estadio de diferenciación y se forma cuando el tejido mineralizado envuelve o rodea completamente al osteoblasto. Asumen una morfología específica de acuerdo al tipo de tejido en formación.

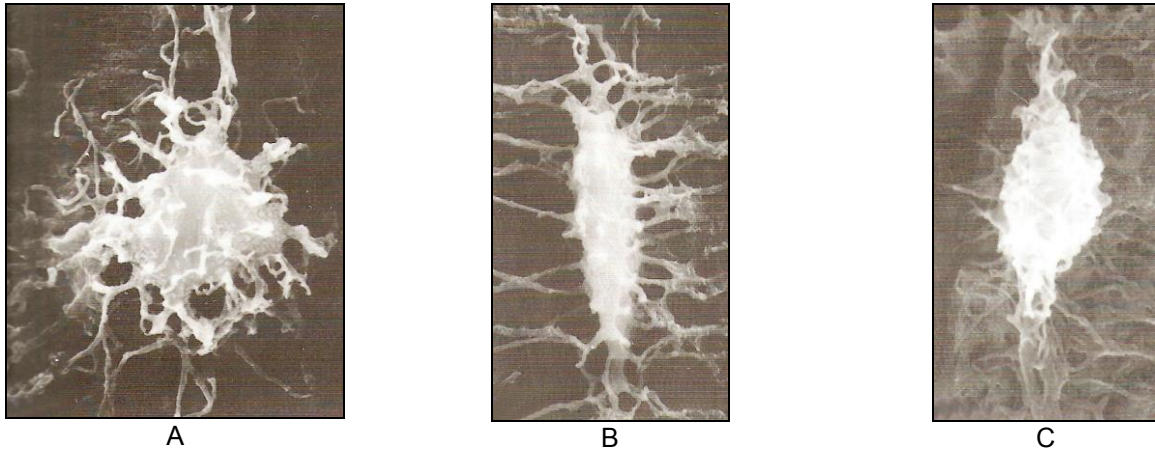


Fig 21 **Comparación entre forma y dimensión de los osteocitos**² A) Forma globular (hueso de fibras entretreídas); B) Forma alargada con forma de almendra (hueso lamelar); C) Forma alargada, elíptica (hueso de fibras paralelas).

Una vez finalizada la deposición ósea, los cuerpos celulares de estos elementos permanecen cerrados en pequeñas cavidades que reproducen la forma, llamados lagunas osteocitarias, mientras que sus procesos citoplasmáticos, se extienden en el interior de delgadas formaciones tubulares denominadas canalículos.

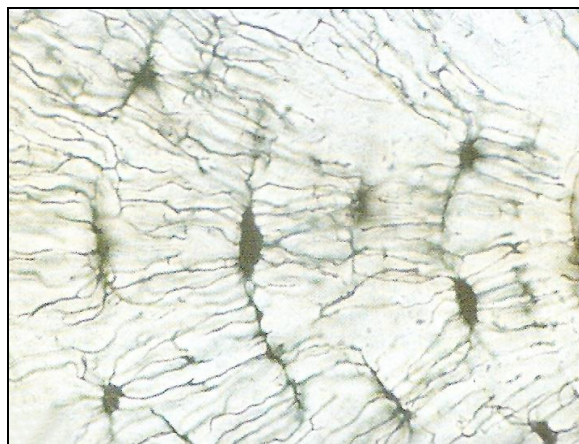


Fig. 22
Lagunas osteocitarias observadas al MO². Los vacíos (en negro) destacan tanto las lagunas como la red canalicular previa. Sección de fémur humano no descalcificado y no incluido.

A diferencia de los osteoblastos y los osteoclastos, que aparecen sólo durante la formación y la reabsorción ósea, los osteocitos constituyen la población celular permanente y son por ende, continuamente localizables en el tejido todo el tiempo. Estas células, una vez constituídas, permanecen englobadas en el interior de la matriz ósea, sin poder modificar posteriormente su posición.

La desaparición de los osteocitos sucede durante la reabsorción por parte de los osteoclastos, los cuales actúan en la remoción tanto de la matriz como de las células o por apoptosis.¹⁶

A través del microscopio óptico es posible detectar únicamente el núcleo de los osteocitos; el citoplasma es finamente granular, débilmente basófilo y, algunas veces, contiene pequeñas gotas lipídicas. Los procesos citoplasmáticos son evidentes en forma ocasional y, cuando son visibles, están impregnados de colorante.

Los estudios realizados mediante microscopio electrónico de transmisión muestran como la ultra estructura de los osteocitos varía de acuerdo a la función de la edad evolutiva de las células mismas. Los osteocitos recién constituidos, es decir, muy cercanos a las láminas osteogénicas, y aún más, los pre-osteocitos, es decir, aquellas células que se han separado de la lámina de osteoblastos pero que aún no están rodeadas por tejido mineralizado, poseen muchas características de los osteoblastos.

Los osteocitos jóvenes poseen un retículo endoplasmático rugoso abundante, numerosos ribosomas libres, muchas mitocondrias, un aparato de Golgi yuxtannuclear amplio y un núcleo rico en eucromatina. Están rodeados de un espacio peri celular amplio, que contiene fibras colágenas dispuestas en forma laxa; la pared mineralizada de las lagunas, por lo general muestra un borde dentado. Los osteocitos apenas formados, que no han completado su laguna, son por lo tanto, aún osteogénicamente activos.

En los osteocitos maduros el aparato granular adquiere menos relevancia. El retículo endoplasmático y el aparato de Golgi están ausentes o extremadamente reducidos. Las mitocondrias son más amplias que en los osteoblastos, pero menos numerosas.

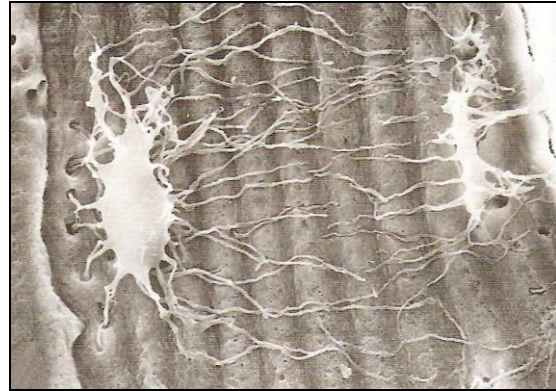
Frecuentemente es posible detectar la presencia de inclusiones de pequeñas gotas lipídicas, vacuolas aisladas y algunos microcuerpos densos. La membrana plasmática, a menudo está en contacto con la pared lagunar, que está constituida por una cápsula que contiene cristales de hidroxapatita dispuestos en empalizada.

En muestras de hueso descalcificado, pigmentadas con ácido ósmico, el colágeno luce separado de la matriz ósea circundante, cuando ésta se encuentra dispuesta en forma laxa, y por una lámina osmiófila, donde por otra parte, está organizado en bandas más densas. La naturaleza y el significado de esta lámina osmiófila más densa parecieran ser un índice de la finalización lagunar, puesto que no es observada en las lagunas en formación.

Los procesos citoplasmáticos no contienen orgánulos y aparecen por lo general constituidos por microtúbulos y microfilamentos dispuestos en nido de abeja. Los osteocitos adyacentes pueden conectarse entre sí gracias a contactos de tipo end-to-end, side-to-side, finger-like. Además los osteocitos y los osteoblastos están metabólica y eléctricamente asociados a través de diferentes proteínas gap-junction llamadas conexiones. El rápido fluir de calcio óseo a través de estas uniones hace pensar en la facilidad de transmisión de información entre los osteoblastos de la superficie ósea y los osteocitos del interior de la estructura ósea. Esta organización estructural y el contacto directo de los osteoblastos activos y células de revestimiento con los osteocitos da consistencia al concepto que las células óseas responden a las variadas señales fisiológicas y pueden comunicarse sus respuestas.

Los procesos citoplasmáticos que se originan de los dos lados opuestos de los osteocitos se extienden en forma asimétrica, en el interior de los correspondientes canaliculos. Los procesos directos hacia la superficie vascular, son notablemente más largos con respecto a los presentes en dirección de los osteocitos más viejos (Fig. 23).

Fig. 23 **Osteocitos vistos a través del SEM²**. Nótese cómo a partir del osteocito más viejo (de gran tamaño, a la izquierda) salen prolongaciones dirigidas hacia el osteocito más joven (de menor tamaño) y de la cavidad vascular (a la derecha). Fémur humano.



Funciones del osteocito

- Regulación de los procesos osteoformativos

Los preosteocitos y los osteocitos jóvenes, cercanos a la lámina osteogénica, participan en los procesos osteogénicos. Los primeros, en la organización espacial de la matriz ósea y en la síntesis de moléculas para la misma⁹ corroborado por la presencia de osteocalcina, y los segundos, en el reclutamiento de osteoblastos candidatos a transformarse en osteocitos. Con este fin la diferencia en la trama del colágeno entre los distintos tejidos óseos depende de la forma en que se sucede el reclutamiento de los osteoblastos que se transforman en osteocitos. Más exactamente, si los osteoblastos son reclutados de forma casual se forma hueso de fibras entretejidas; si, por otra parte el reclutamiento se sucede en forma ordenada y los osteoblastos son llamados en grupos sucesivos a distribuirse en el mismo plano, se forma hueso lamelar.

Fig. 24 **Osteocito visto en el TEM²**. La célula joven está conectada con la lámina de osteoblastos en el hueso recién formado.



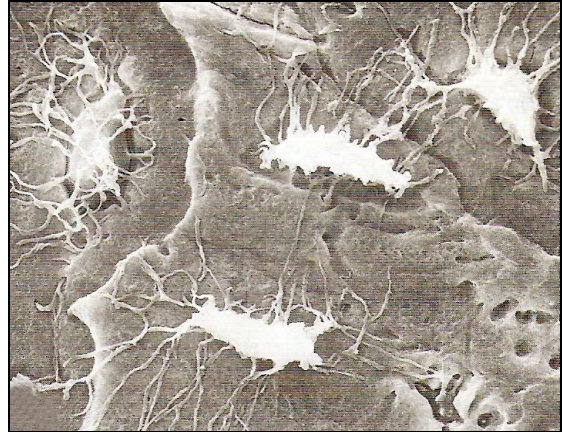
- Control de la hemostasis esquelética del tejido

Los osteocitos adultos y viejos forman pequeñas moléculas proteicas, glicoproteinas de carácter hidrófobo, como las prostaglandinas, que pueden determinar nuevas actividades celulares en forma local. La evidencia de contactos celulares entre hueso neoformado y hueso preexistente, a través de las líneas cementantes, demuestran la hipótesis de un control mediado por osteocitos adultos para el reclutamiento de nuevos osteoblastos.

Los osteocitos actúan como mecanostatos o sensores de carga mecánica, la cual genera estímulos (cambios en presión hidrostática, campos eléctricos resultantes de movimientos de líquido intersticial, entre otros) que serán enviados a otras células a

través de las conexiones célula a célula. Así el osteocito tiene un papel principal en el sistema de comunicación en el hueso. Ante un estrés mecánico determinado, se produce una deformación (strain) del tejido óseo, lo cual estimula el flujo de líquidos intersticiales. Las prostaglandinas y el óxido nítrico (NO) se han descrito como los posibles mediadores de la respuesta al estrés óseo. Los osteoblastos y los osteoclastos responderán a estos mediadores con la generación de distintas respuestas metabólicas.⁸

Fig. 25 **Procesos citoplasmáticos en el SEM²**. En las cercanías de una línea cementante (línea dentada hendida hacia la izquierda) es claramente apreciable cómo el osteocito, en la parte inferior de la imagen (hueso más viejo), se conecta con sus prolongaciones con la red laguno-osteocitaria presente más allá de la línea cementante (hueso más reciente). Además nótese las diversas disposiciones de los cuerpos celulares que aparecen casualmente entre ellos en forma ortogonal. Fémur humano.

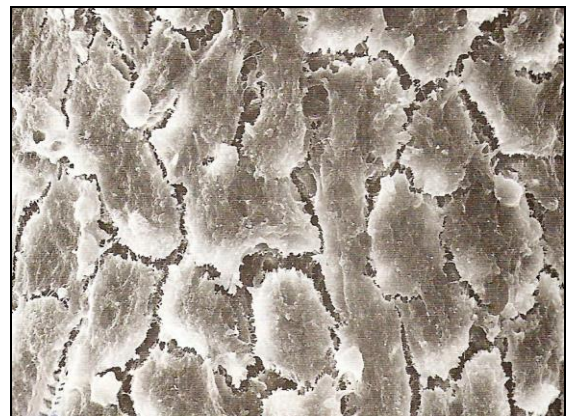


D) CÉLULAS DE REVESTIMIENTO o DE COBERTURA

Las células de revestimiento o lining bone cells, junto con los osteocitos, constituyen la población permanente de las células óseas. Son osteoblastos elongados, aplanados, que recubren las superficies óseas del esqueleto, tanto corticales como endostales.

Su capacidad de síntesis es mucho menor en comparación con los osteoblastos maduros. Sin embargo cumplen un papel muy importante en el proceso de remodelado óseo, ya que, expuestas a hormonas, estas células cambian de forma, se “retraen” y dejan expuesta la matriz ósea. También secretan colagenasas que degradarán el colágeno subyacente a la matriz mineralizada, a la que exponen a la acción de los osteoclastos.⁸

Fig. 26 **Células de revestimiento observadas a través del SEM²**. Las células están al reparo de una superficie ósea endostal, formando un simple estrato que la tapiza.



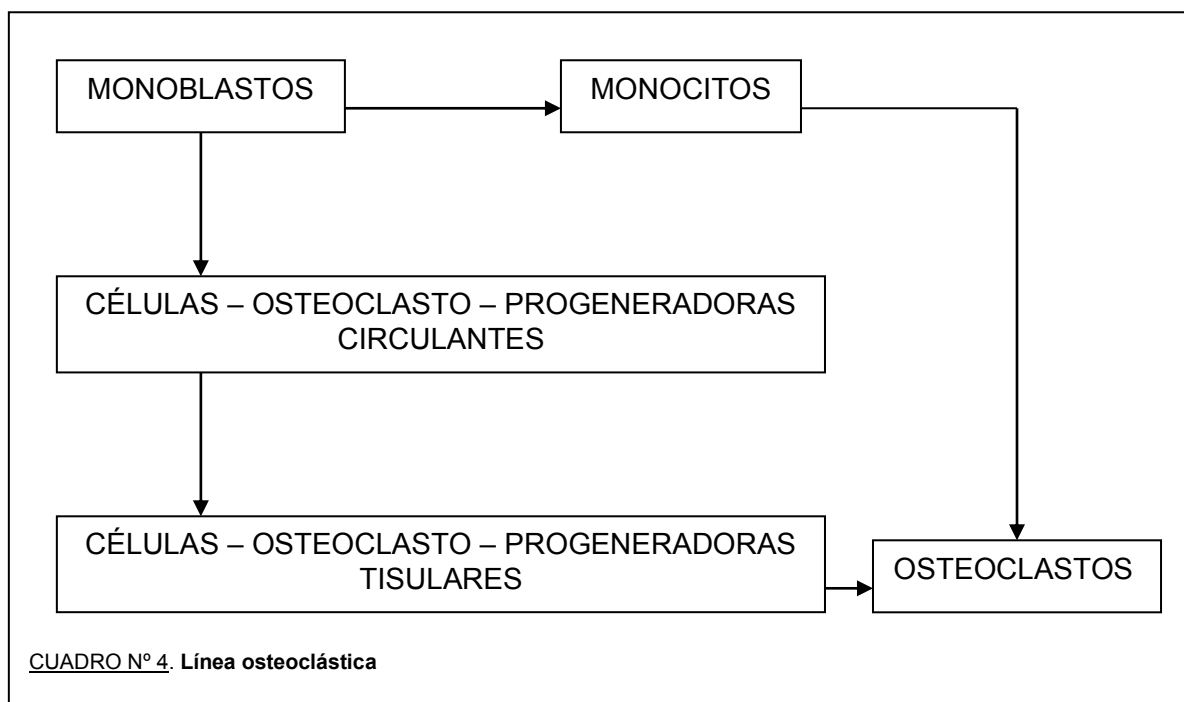
4.2.2 Línea de derivación de los osteoclastos

OSTEOCLASTOS

Los osteoclastos son células gigantes y multinucleadas que tienen la capacidad de resorción ósea (remoción ósea), es decir, de remover tejidos mineralizados.

En preparados de dentina o hueso se identifican por sus receptores para calcitonina, actividad positiva de fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), receptores para vitronectina ($\alpha\beta$) y capacidad de resorción.

Los osteoclastos pueden obtenerse in vitro mediante cocultivo de osteoblastos de cráneo de ratón y células de bazo. Estudios posteriores han demostrado que los osteoclastos provienen de células hematopoyéticas de la línea monocito-macrófago y es probable que sean los precursores más tempranos de la célula formadora de colonias de granulocitos/macrófagos⁷ (CFU-GM).



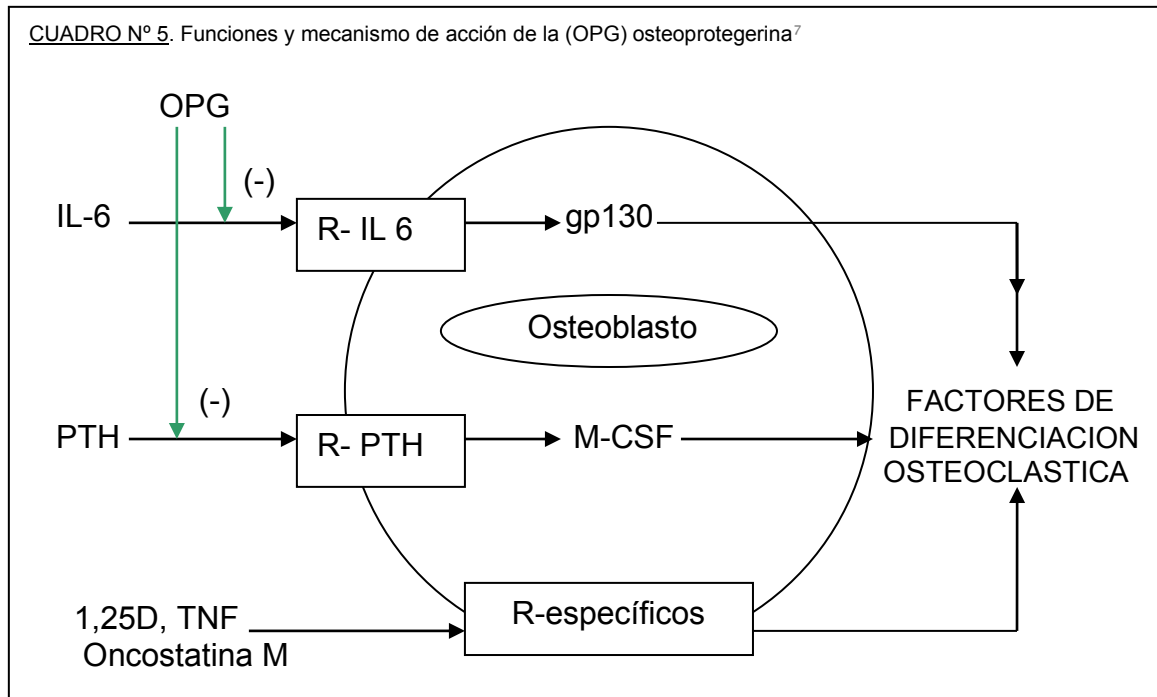
Los estudios en un modelo de ratón con osteopetrosis han demostrado que para la formación de osteoclastos es esencial la presencia del factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF), si bien para este proceso son necesarias otras citoquinas y hormonas circulantes. La parathormona (PTH), la 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 D), las interleucinas 1, 6 y 11, la oncostatina M, el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otras, son importantes en el proceso de diferenciación. Los estudios sugieren que los receptores de las sustancias mencionadas se encuentran en osteoblastos y células inmaduras. Así, los efectos sobre la osteoclastogénesis de estos factores, son indirectos.

Por ejemplo:

- la interleucina 6 se une a su receptor osteoblástico (IL-6R); el transductor de esta señal es la proteína gp130;
- La PTH se une a su receptor osteoblástico para producir mediadores (M-CSF, IL6), que estimulan la formación de osteoclastos.

c) La 1,25D se une a su receptor osteoblástico y estimula la diferenciación osteoclástica.

Se ha desarrollado un modelo de ratón con osteoblastos sin el receptor de 1,25D y estos osteoblastos no pueden estimular la formación de osteoclastos en cocultivo con células de bazo en presencia de 1,25D.¹⁷



Los estudios de cocultivo han demostrado que el contacto célula – célula entre osteoblastos y precursores de osteoclastos es indispensable para la diferenciación osteoclástica.

Se ha propuesto que proteínas unidas a membrana de osteoblasto (células de la estroma, que se expresan en respuesta a actividades de la osteoclastogénesis, median como señal para los precursores osteoclásticos.

Una de estas proteínas es el RANKL (ligando de receptor activador de NF - $\kappa\beta$), que se expresa en osteoblastos cultivados en presencia de PTH, 1,25D, PGE₂ e IL-11. Esta proteína se une a los precursores de osteoclastos mediante un receptor llamado RANK (receptor activador de NF- $\kappa\beta$)¹⁸ que permite el contacto célula – célula para la osteoclastogénesis.

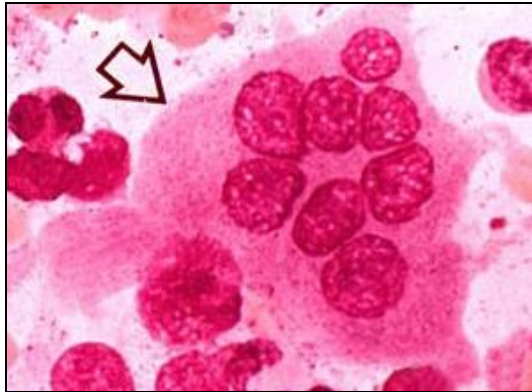
Recientemente se ha aislado una proteína llamada osteoprotegerina (OPG)¹⁹⁻²⁰, cuya acción es la de inhibir la resorción ósea. En ratas, esta proteína inhibe la formación de osteoclastos inducida por PTH; 1,25D; IL-11; etc.; de ese modo disminuye su número y provoca un aumento en la densidad mineral. En modelos de experimentación sin esta proteína, los animales presentan osteoporosis severa, lo cual sugiere que la OPG actúa como un regulador de la resorción. La osteoprotegerina inhibe la unión del RANKL con el RANK e interrumpe la diferenciación del osteoclasto.

Forma y constitución de los osteoclastos

Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas de tamaño y forma muy variable, con un diámetro máximo de unos 10 μm . Por lo general contienen cinco a

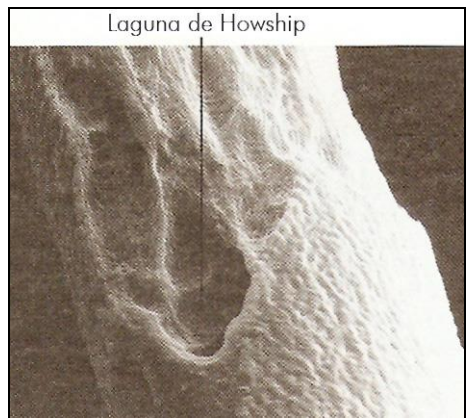
diez núcleos, pero puede haber hasta cincuenta en una única célula. El citoplasma de los osteoclastos jóvenes es algo basófilo pero después se torna bien acidófilo (Fig.27).

Fig. 27.
Imagen de un osteoclasto
(Michael C. Milone, MD, PHD.
Philadelphia, PA. Medical
Encyclopedie.2004)



A menudo los osteoclastos se localizan en cavidades de la superficie del hueso, denominadas lagunas de Howship (Fig. 28) y en la superficie orientada hacia el tejido óseo resorbido por los osteoclastos se distingue un rayado radial irregular. Con el microscopio electrónico se demostró que esta superficie del osteoclasto se presenta como un borde fruncido compuesto por profundos plegamientos y bolsas de plasmalema. Entre pliegues y bolsas se distinguen cristales de mineral óseo.

Fig. 28. Laguna de Howship'



El citoplasma contiene varios complejos de Golgi, numerosas mitocondrias y suele estar muy vacuolado. Se ha demostrado que muchas de las vacuolas son lisosomas primarios, dado que dan reacción histoquímica positiva para la fosfatasa ácida. Los osteoclastos tienen capacidad de secretar las enzimas lisosomales, lo que se evidencia mediante la demostración con microscopio electrónico de la presencia de fosfatasa ácida fuera de la célula, entre el borde fruncido y el hueso.¹

Un osteoclasto activo tiene una estrecha relación con la superficie ósea, el núcleo se dispone en la periferia de la célula y el sistema microtubular adquiere mayor extensión. La membrana plasmática se dispone en dos distintas áreas funcionales, la membrana basolateral y la membrana apical.

La *membrana basolateral* es la parte de la membrana dirigida hacia el espacio vascular, luce lisa, sin características morfológicas peculiares y regula el notable flujo de intercambio con el ambiente vascular extracelular.

La *membrana apical* está dirigida hacia la superficie ósea y está organizada en un dominio externo con funciones de adhesión, definido como zona de sellado, y uno interno, encargado de la función de resorción, con el nombre borde rugoso.

La *zona de sellado* es el dominio periférico de la membrana apical. Circunscribe un espacio extracelular, comprendido entre el hueso y la célula misma definido como *compartimiento de resorción*. Este espacio está separado del ambiente externo para permitir la verificación de las condiciones necesarias para la realización de la resorción ósea. El área citoplasmática que sobrepasa la zona de sellado es denominada *zona clara*, puesto que posee un aspecto homogéneo y carece de orgánulos exceptuando algunos polirribosomas libres. La *zona de sellado* está caracterizada por la presencia de breves extroflexiones de la membrana plasmática, similares a microvellos, llamadas *podosomas*, que median la adhesión de las células al substrato óseo. Los podosomas están dotados de proteínas transmembrana (talina y vinculina, de la familia de las integrinas) que están en capacidad de conectarse en el interior de la célula con los microfilamentos del citoesqueleto y en el exterior con el sustrato óseo.

El sistema de conexión intracelular se realiza en la zona central de los podosomas mediante un complejo proteínico, constituido por α -actina, fimbrina y gelsolina, ligando los microfilamentos del citoesqueleto, que a este nivel están organizados en pequeñas bandas orientadas perpendicularmente con respecto a la membrana plasmática.

La conexión extracelular, entre la célula y el sustrato óseo, se realiza siempre por obra del sistema vinculina – talina, proteínas que actúan como receptores para componentes específicos de la matriz extracelular. El rol de estos receptores es el reconocimiento de componentes proteicos que contienen la secuencia aminoácido adhesiva arginina – glicina – asparagina (Arg – Gly – Asp) presentes en el colágeno, en la osteopontina, en las sialoproteínas y en la trombospodina de la matriz ósea.

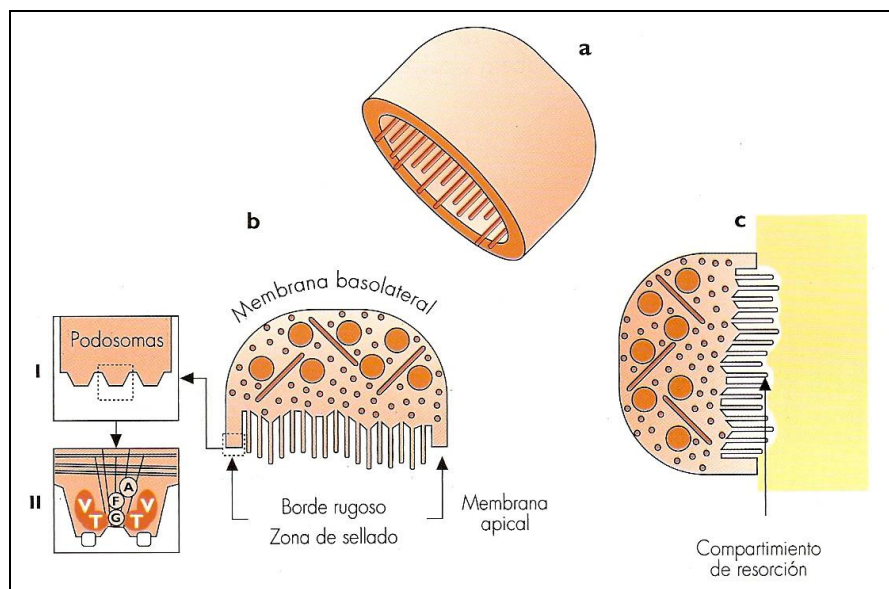


Fig. 29 **Forma y constitución interna de los osteoclastos y relaciones con la superficie ósea**². El esquema representa el sincitio en su forma activa. a) Vertiente mineral del osteoclasto, b) Estructura interna de la célula: I) detalle de la zona de sellado II) Detalle de la configuración de un simple podosoma (las letras A=α activa; F=fimbrina; G=gelsolina; V=vinculina; T=talina. c) Adhesión de la célula a la superficie ósea y delimitación por parte de los podosomas del compartimiento de resorción.

El borde rugoso es el dominio interno de la porción apical de la membrana plasmática y representa el aparato de resorción del hueso formado por pliegues profundos de la membrana que aumentan la superficie global de la misma. Esta estructura se desarrolla en el interior del compartimiento de resorción, constituyendo

un microambiente adecuado para que se pueda realizar la función de erosión del hueso. Los pliegues tienen un aspecto irregular, de microvellos, y pueden estar asociados con áreas vacuolares amplias que contienen bandas de fibras colágenas fragmentadas. Los mecanismos de resorción que operan a nivel de este microambiente se exteriorizan a través de sistemas localizados en el borde rugoso de la membrana o en el citoplasma celular.

Resorción ósea

El osteoclasto debe adherirse al tejido mineralizado para degradarlo y en esta unión intervienen integrinas. Los dominios extracelulares de las integrinas reconocen una secuencia de tres aminoácidos (RGD) presente en varias proteínas extracelulares (vitronectina, osteopontina, sialoproteínas ósea, etc.). Se ha propuesto que el receptor para la vitronectina ($\alpha 5\beta_3$) media la fuerte adhesión al tejido óseo mineralizado reconociendo principalmente a la osteopontina y a la sialoproteína ósea II. Se ha demostrado que anticuerpos contra la vitronectina bloquean la capacidad resortiva del osteoclasto y péptidos que contienen la secuencia RGD, como la equistatina inhiben la resorción ósea.

Los osteoclastos, remueven hueso secretando proteasas que disuelven la matriz y ácido que libera el mineral al compartimiento extracelular. Los protones se generan intracelularmente por anhidrasa carbónica y se excretan por una H^+ -ATPasa. El bicarbonato generado se intercambia por cloruro por la membrana basolateral y este cloruro es transportado al compartimiento de resorción por un intercambiador de aniones. El HCl baja el pH y favorece la acción de enzimas lisosomales, que disuelven la hidroxiapatita y sucesivamente el andamiaje de colágeno.

Regulación de la actividad osteoclástica

En la regulación de este proceso intervienen hormonas sistémicas y factores locales; estos últimos probablemente son más importantes que los primeros.

Hormonas sistémicas

La PTH y la 1,25D son potentes estimuladores de la resorción ósea. Estimulan directamente la diferenciación y la fusión de progenitores de la línea osteoclástica, mientras que la activación de los osteoclastos maduros la realizan por mecanismos indirectos, principalmente mediados por el osteoblasto.

La calcitonina es un potente inhibidor de la acción osteoclástica, ya que inhibe la proliferación y la diferenciación de precursores. También estimula la contracción celular y disuelve los osteoclastos multinucleados en células mononucleares.

El estradiol tiene una función muy importante en la conservación del hueso. Se ha descrito que los osteoclastos expresan receptor de estradiol²¹, por lo que podrían actuar directamente sobre el osteoclasto maduro aunque también existen evidencias de que actúan indirectamente sobre células indiferenciadas debido al aumento de interleucina 6.

Factores locales⁷⁻⁹

Las interleucinas IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, los factores de necrosis tumoral TNF- α y TNF- β , la M-CSF y el factor stem cell (SCF) han sido implicados en el desarrollo del osteoclasto. Por lo tanto, todas ellas estimulan la resorción ósea.

La IL-1, TNF, IL-6 e IL-11 requieren la presencia de células de la línea osteoblástica, lo cual sugiere que su acción es indirecta, por estimulación de la producción de otros factores en estas células. A su vez, cada una de ellas interactúa con la otra generando mecanismos que aún no se han dilucidado por completo. Por ejemplo, IL-1 y el TNF estimulan la producción de IL-6 e IL-11 y los efectos de la IL-1 o del TNF son mediados por la IL-11.

No está claro aún cuáles son los factores que finalizan el proceso de resorción. La calcitonina, el TGF- β , el interferón gamma y otros factores, podrían dar la señal de finalización del proceso osteoclástico. Se ha propuesto que factores liberados durante la resorción ósea son los que “acoplan” la resorción con la formación en el remodelado. Entre estos factores figuran el TGF- β , el IGF-I, el IGF-II, PDGF, si bien la apoptosis de los osteoclastos también se debe considerar importante.

4.2.3 Organización Funcional de las Células Óseas²

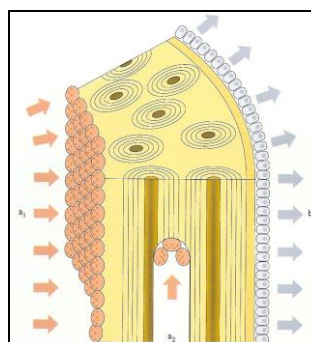
Las células óseas actúan en el desarrollo de las actividades que mantienen la homeostasis en forma jerárquica: el modelado de la forma, con las dos fases de erosión y deposición en superficies distintas, y el remodelado con las dos fases sobre la misma superficie pero temporalmente desacopladas, primero la erosión y después la deposición. La actividad de estas células nunca se desarrolla en forma singular, sino siempre en conjunto unas con otras, constituyendo *unidades funcionales*. Este término se refiere a grupos homogéneos o heterogéneos de células óseas que cooperan, de acuerdo a las necesidades funcionales, en actividades de modelado o remodelado.

Las unidades funcionales del tejido óseo requieren para actuar, de un continuo soporte trófico y de un pool de precursores clásticos y blásticos que garanticen el recambio celular. Por tal motivo siempre están rodeadas de un adecuado soporte de conjuntivo laxo en donde se hospedan capilares hemáticos, a menudo sinusoidales. Más exactamente, las células óseas trabajan siempre con un territorio vascular colocado a sus espaldas (Fig. 30). Las sedes vasculo-conjuntivas de las cuales se pueden formar nuevas unidades funcionales son:

- La capa profunda del periostio
- El endostio
- El conjuntivo reticular de los canales vasculares de Havers y de Volkmann

La organización espacial de los grupos de células depende de la modalidad con la cual realizan su actividad; es decir, a expensas de una superficie ósea o, penetrando en el espesor de la matriz.

Fig. 30. **Modalidad de progresión de las actividades celulares².** El esquema representa la configuración del avance de las células durante la resorción por parte de los osteoclastos (a1) en superficie y (a2) en profundidad; y durante la deposición por parte de los osteoblastos (b) en superficie.



En lo referente a los osteoblastos, la unidad funcional es la lámina osteogénica. Los elementos individuales se disponen alineados. Toda la lámina se

desplaza con el aumento del espesor del segmento óseo moviéndose en dirección del territorio vascular del cual forma el sustento trófico.

En cuanto a los osteoclastos constituyen frentes de erosión que avanzan dentro de la matriz, originando su desaparición. El territorio vascular incrementa su dimensión siguiendo las células del frente de erosión, para así garantizar su sostén trófico con los vasos y el mecánico con el conjuntivo laxo perivascular.

Los osteoclastos, resorbiendo la superficie ósea, producen cavidades de bordes irregulares y toda la superficie de erosión asume un aspecto dentado. La modalidad de avance puede seguir dos procedimientos distintos:

- Las células actúan en un frente amplio en forma coordinada, provocando la desaparición de capas internas del hueso (por ejemplo: erosión endostal del remodelado óseo durante la expansión diametral).
- Pocas células actúan sobre una superficie reducida, produciendo al final, canales que se insertan en el hueso (ejemplo: creación de espacios para la formación de ostiones secundarios)

Durante las fases de modelado sobre cada superficie ósea es posible verificar solo una u otra de las actividades. En el remodelado se concretizan ambas actividades celulares pero en forma asincrónica (antes los osteoclastos, después los osteoblastos).

Frost (1963) suministra una definición ejemplar de estas organizaciones funcionales asincrónicas, agrupando todos los elementos celulares que intervienen en la secuencia operativa del remodelado óseo en Unidad Multicelular de Base (BMU).

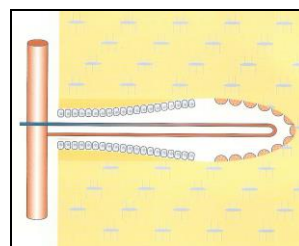
El concepto propuesto por Frost asume un significado cuántico fundamental, ya que un BMU está en capacidad de remodelar cierta cantidad de tejido óseo que puede ser identificado como Unidad Estructural Ósea.

La configuración espacial que asumen las unidades funcionales del remodelado osteonal es en forma de cáscara de huevo y se define como cono de corte. Los osteoclastos se disponen en forma alineada sobre la superficie de esta cáscara, mientras que más hacia el interior residen los vasos sanguíneos y el estroma de sostén.

El cono de corte procede en la matriz como una especie de taladro, acompañado por las estructuras vasculares que crecen en la medida que procede la actividad erosiva.

A cierta distancia del frente de erosión se alínean los osteoblastos sobre las paredes erosionadas de la matriz, que se disponen en forma progresiva a cerrar el túnel. En este caso las láminas osteogénicas asumen una disposición tubular y se mueven hacia el centro del túnel cerrando la luz, pero sin obliterarlo. La configuración de las láminas osteogénicas dedicadas al cierre del túnel, hacen que el canal vascular asuma un aspecto cónico alargado definido como cono de relleno. El resultado morfoestructural es el canal de Havers en el que están hospedados los vasos para el trofismo local.

Fig. 31. Esquema que representa un cono de corte y las células que constituyen un BMU².



4.3 3º NIVEL – Tejidos óseos

Bajo el término de tejidos óseos se hace referencia a una organización morfoestructural microscópica constituida por un conjunto homogéneo de elementos celulares y de la matriz extracelular producida por los mismos. En estos tejidos las células se especializan para realizar una función específica y se integran entre sí para el desarrollo de la misma. La configuración morfoestructural de los tejidos óseos es condicionada por el modelo de reclutamiento de los osteoblastos, que puede ser realizado en forma más o menos ordenada en relación a las modulaciones metabólicas sistémicas y a las interferencias mecánicas locales que los elementos mesenquimatosos precursores reciben durante su diferenciación..

Hoy en día, para clasificar los tejidos óseos, por lo general se hace referencia a dos criterios: uno cronológico (A) y otro morfológico (B).

El criterio cronológico considera el tejido óseo en función de su aparición en la ontogénesis, es así que existen dos tipos de hueso:

A1- Hueso primario o de adición A2- Hueso secundario o de sustitución
--

El criterio morfológico considera el tejido óseo en función de su aspecto histológico y en el hombre prevé la existencia de tres tipos de hueso:

B1- Hueso de fibras entreteljadas B2- Hueso de fibras paralelas B3- Hueso lamelar

4.3. A.1 Hueso primario o de Adición (Fig. 32)

El hueso primario hace su aparición en el hombre, alrededor del tercer mes de vida intrauterina. Su formación, en condiciones fisiológicas, se sucede después de una producción conspicua durante todo el período de crecimiento longitudinal del individuo, para después proseguir con la adaptación del esqueleto adulto, modificando el hueso durante el crecimiento ponderal, y en el anciano, para responder a la aparición de osteoporosis con un incremento diametral.

El término hueso primario es más apto para la organogénesis y en las patologías; mientras que el de hueso de adición es más apropiado para describir esta variedad en el individuo en crecimiento tanto longitudinal como diametral durante el cual la actividad celular realizada es la implicada en el modelado óseo.

La formación de hueso primario se realiza, en condiciones normales, para la neodeposición, en el ámbito de cualquier tejido de origen mesenquimatoso.

El hueso primario puede, en efecto, ser depuesto:

- ✓ en el tejido conjuntivo
- ✓ en el tejido cartilaginoso
- ✓ sobre superficies de un tejido óseo preexistente

En el caso específico de la reparación de una herida, tanto traumática como quirúrgica, se origina a partir del blastema fibrocelular que constituye al hematoma.

En el individuo adulto, el hueso primario se forma durante la reobtención de la integridad de los segmentos esqueléticos fracturados, o en la adecuación de la masa esquelética, en el caso de rápidos aumentos de carga.

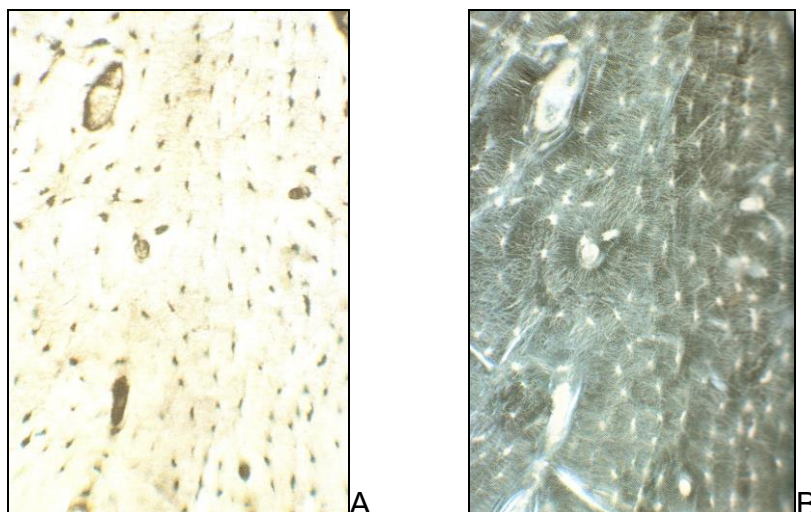


Fig. 32 La misma preparación analizada con las dos metodologías, destaca como los osteones primarios se continúan directamente con el tejido no osteónico.² A) Hueso primario visto en el microscopio óptico de luz ordinaria; B) Hueso primario visto en el microscopio óptico de luz polarizada.

En el hombre, la variedad estructural de mayor representación en la constitución del hueso primario o de adición es la de hueso de fibras entretrejidas; en porcentaje decreciente, sigue el hueso lamelar y, por último el de fibras paralelas.

4.3. A.2 Hueso secundario o de sustitución (Fig. 33)

El hueso secundario aparece en el hombre aproximadamente el séptimo mes de vida intrauterina, y su formación continúa durante toda la vida, inicialmente por deposición sobre hueso primario, y posteriormente, sobre otro hueso secundario. El hueso secundario es también denominado hueso de sustitución, ya que sustituye con tejido nuevo el hueso depuesto anteriormente. La función es la de renovar la microestructura del tejido, sin modificar la forma o las dimensiones del segmento esquelético en el que se constituye.

La deposición se realiza sobre tejido óseo normal preexistente, después de la actividad erosiva de los osteoclastos, y es depuesto durante la actividad de recomposición. La variedad morfológica más representada es la lamelar; extremadamente pequeña es la presencia de hueso de fibras paralelas y prácticamente inexistente es la de fibras entretrejidas.

El elemento característico que distingue el hueso de sustitución con respecto al de adición está representado en el primero por la presencia de las líneas cementantes. La deposición de hueso secundario se realiza exclusivamente en la actividad de remodelado, donde se verifica una inversión de las actividades celulares. Sobre la misma superficie ósea se realiza una sucesión celular temporal:

- 1) Erosión osteoclástica (E.O.)
- 2) Deposición osteoblástica (D.O.)

Las líneas cementantes representan la línea correspondiente al punto de terminación de 1) (E.O.) y el inicio de la 2) (D.O.). Desde el punto de vista morfológico representan una especie de cicatriz del tejido y son caracterizadas por

un alto grado de mineralización; difieren del resto del tejido óseo, en que al inicio de la actividad osteoformativa, la primera deposición de osteoide se sucede en forma imperfecta. En efecto, las líneas cementantes resultan pobres en colágeno y más ricas en proteínas no fibrilares, como mucopolisacáridos y glicoproteínas; puesto que demarcan territorios de edad distinta, permite una continuidad de la red laguno – canalicular osteocitaria, demostrable por la conexión de los procesos citoplasmáticos entre hueso preexistente y hueso remanente.

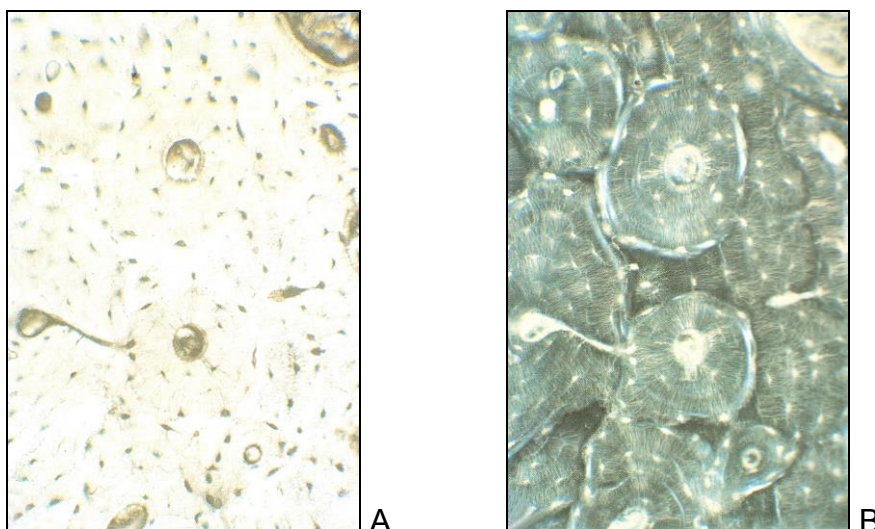


Fig. 33 La misma preparación analizada con dos metodologías distintas, destaca cómo las líneas cementantes separan del tejido circundante los osteones secundarios². A) Hueso secundario visto en el microscopio óptico de luz ordinaria; B) Hueso secundario visto en el microscopio óptico de luz polarizada (Tibia humana. Preparación seca no descalcificada y no incluida)

4.3. B.1 Hueso de fibras entretrejidas

El hueso de fibras entretrejidas está caracterizado por una matriz mineralizada estructurada en forma desordenada alrededor de formaciones vasculares.

Está constituido por una trama de fibras colágenas dispuestas en forma irregular (más evidente con el microscopio óptico de luz polarizada).

Es el principal tipo de hueso primario, aunque ocasionalmente puede observarse en osteones secundarios.

En cuanto a las células, los osteocitos son por lo general de grandes dimensiones, forma globular y en mayor número que en otras variedades morfológicas; también se distribuyen en forma desordenada en la matriz: en algunas áreas están apoyados los unos con los otros y, algunas veces, las lagunas parecen confluir, mientras que en otras áreas son raras y hasta inexistentes (Fig. 34)

La variedad distributiva de la matriz y de las células óseas depende del hecho que la formación de hueso nuevo se realiza en tiempos extremadamente rápidos. Los osteoblastos son reclutados masivamente y no tienen el tiempo para disponerse en forma ordenada, así que la inclusión en la matriz mineralizada produce áreas en donde las lagunas son muy cercanas y hasta concluyentes. Las necesidades funcionales que determinan este tipo de reclutamiento celular son, por norma, cargas de elevada intensidad.

El incremento producido por la formación de nuevo tejido mineralizado, necesario para fortalecer todo el segmento o parte del mismo, de tal forma que anula el estado de tensión generado por una determinada carga de elevada intensidad, es

realizado en tiempos tan reducidos que no permite la organización de una deposición regular de acuerdo a las direcciones de las cargas.

A diferencia de otras variedades titulares, el hueso de fibras entretejidas carece de organización estructural y, por lo tanto, desde el punto de vista mecánico es de inferior calidad.

De cualquier forma tiene suficiente resistencia y pronta disponibilidad lo que constituye un compromiso mecánico excelente y mucho versatilidad. Por esto es la variedad morfológica mayormente representada en el hueso primario.

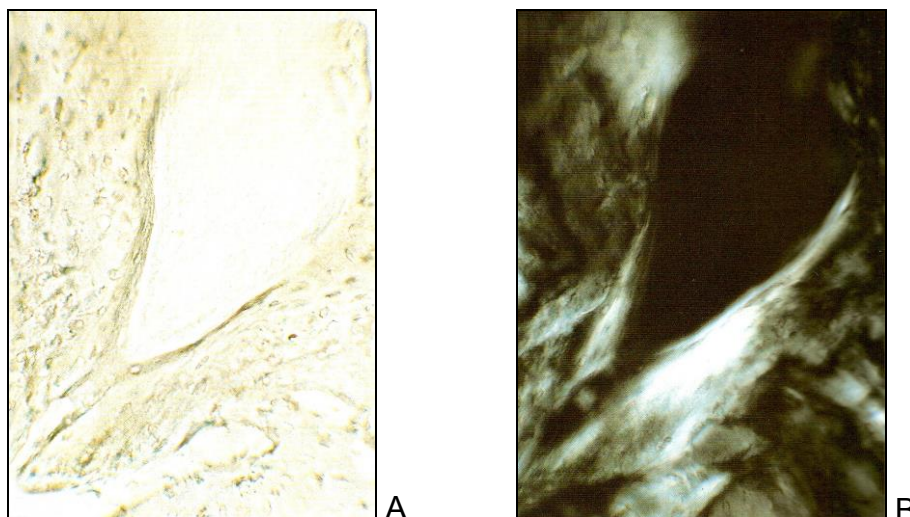


Fig. 34 A) Hueso de fibras entretejidas vistas en un microscopio óptico de luz ordinaria; B) Hueso de fibras entretejidas vistas en un microscopio óptico de luz polarizada.² El hueso que rodea la aureola medular luce, en la misma preparación, de aspecto bastante uniforme bajo luz ordinaria, mientras que, en luz polarizada, resulta constituido por zonas claras densas en colágeno, que lucen netamente refractarias y zonas oscuras laxas, en colágeno, que lucen apagadas. (Hueso mandibular humano neoformado, incluido en PMMA)

4.3. B.2 Hueso de fibras paralelas (Fig. 35)

El hueso de fibras paralelas es una variedad poco representada en el hombre: debe su denominación al particular asentamiento de las fibras colágenas dispuestas paralelas entre sí.

Lo encontramos particularmente en zonas de tracción, como por ejemplo las inserciones de los tendones, donde la particular disposición de colágeno del hueso de fibras paralelas confiere las mejores características de resistencia.

El tejido óseo está organizado en haces de fibras colágenas dispuestas en la misma dirección, y en luz polarizada resulta constituido por porciones en forma de cintas alargadas o de formación osteotónica, tanto primarias como secundarias, que lucen siempre uniformemente refractarias al ser examinadas mediante microscopía electrónica o con luz polarizada.

Los osteocitos tienen una forma similar a la del hueso lamelar. Presentan el eje mayor orientado de acuerdo al osteón o la porción en forma de cinta sujeta a la fuerza de tracción y los demás ejes iguales (similar a una elipse de rotación). En el tejido óseo las lagunas osteocitarias lucen distribuidas regularmente, distanciadas entre ellas, pero no alineadas en los mismos planos como en el hueso lamelar.

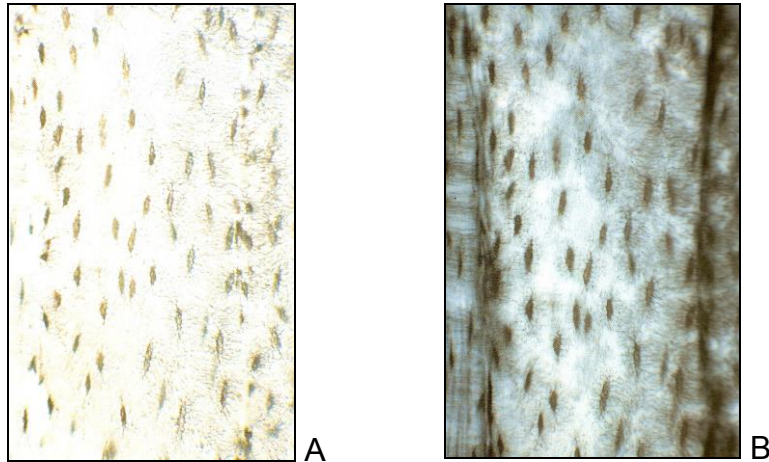


Fig. 35 Hueso de fibras paralelas, en sección longitudinal, observadas en el microscopio óptico de luz ordinaria (A) y de luz polarizada (B)². A) Zona ósea sometida a fuerzas de tracción, en donde el hueso ha sido depuesto de acuerdo a la organización de fibras paralelas. Las lagunas osteocitarias de forma elipsoidal, resultan todas orientadas a lo largo del eje longitudinal del segmento óseo, pero dispuestas bajo planos distintos; B) Todo el segmento óseo constituido por fibras colágenas más densas y dispuestas según el eje prevalente, luce como una cinta uniformemente difractinge. (Pequeño trocánter femoral humano, preparación seca no descalcificada e incluida)

4.3. B.3 Hueso lamelar (Fig. 36)

El hueso lamelar es el tejido presente en mayor cantidad en el esqueleto del individuo adulto. La matriz está organizada en capas laminares regulares definidas como lamelas óseas, los osteoblastos son reclutados en forma ordenada para constituir frentes de deposición bien organizados, las láminas osteogénicas. En forma igualmente ordenada, algunos osteoblastos son incorporados en las capas laminares de la matriz, transformándose en osteocitos. Como el reclutamiento osteoblástico se realiza a partir de elementos estaminales del estroma que acompaña al conjuntivo de sostén vascular, las láminas osteogénicas se originan sobre las superficies óseas dirigidas hacia el periostio, el endostio y los vasos presentes en las cavidades vasculares de los sistemas haversianos.

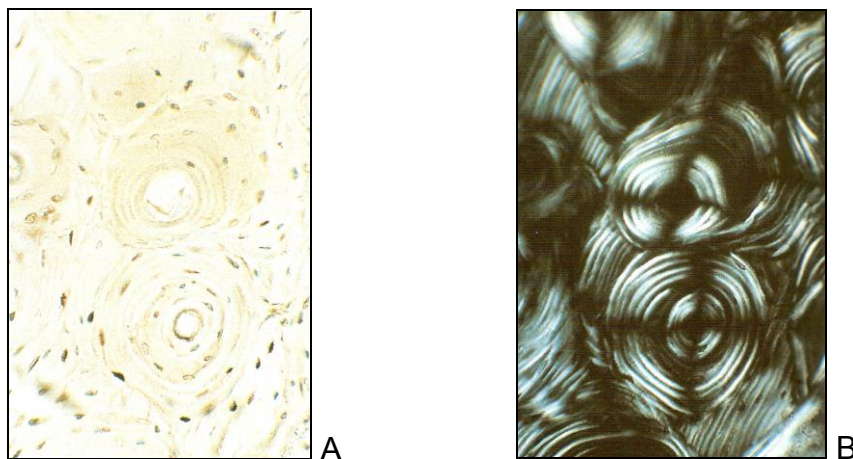


Fig. 36 Hueso lamelar visto en el microscopio óptico de luz ordinaria (A) y de luz polarizada (B)². A) Permite destacar la disposición ordenada del hueso lamelar; B) Se aprecia la alternancia regular de lamelas densas, claras y laxas; éstas últimas son los planos donde más fácilmente se desarrollan las lagunas osteocitarias. (Fémur humano incluido en PMMA)

El esquema de deposición seguido es idéntico a todos los segmentos óseos aunque el aspecto de las formaciones lamelares luce morfológicamente distinto en las distintas zonas.

En el exterior de un segmento esquelético, sobre la superficie periosteal, son construidos estratos laminares de diámetro amplio, denominados sistemas circunferenciales externos o periosteales.

En el interior, sistemas circunferenciales internos o endostales pueden ser construidos sobre las superficies endostales; en especial, en el contexto de las trabéculas de la esponjosa, los estratos laminares asumen un aspecto ondulado.

Cuando la actividad osteoformativa actúa sobre las superficies de cavidad longitudinales excavadas por los osteoclastos, con el eje mayor paralelo al longitudinal del hueso, se constituyen los osteones, estructuras tubulares formadas por estratos de lamelas concéntricas de diámetro exiguo. Independientemente a las distintas disposiciones lamelares, el denominador común de la actividad de deposición está representado por el notable orden organizativo en el reclutamiento celular. Esto lleva a la formación de conjuntos lamelares ordenados para resistir a las cargas mecánicas, que actúan sobre un determinado segmento esquelético.

La diferencia entre las lamelas depende exclusivamente del aumento de la densidad de las fibras colágenas en cada lamela y la orientación de las fibras es similar en todas las lamelas.

El aspecto lamelar del hueso se debe a la continua alternancia de lamelas densas, en donde las fibras colágenas son más densas, y lamelas laxas, en donde la trama colágena resulta mucho más espaciada. También dimensionalmente existe una diferencia entre las lamelas: tanto en el microscopio electrónico de barrido como de transmisión, las lamelas laxas son más anchas que las lamelas densas.

4.4. 4º NIVEL – Arquitectura del hueso

El tejido óseo se organiza, en los segmentos esqueléticos en dos categorías de arquitecturas macroscópicas:

- 1- La *ARQUITECTURA ESPONJOSA*
- 2- La *ARQUITECTURA COMPACTA*

Esta diversidad de configuraciones es altamente dinámica y están en la capacidad de mutar recíprocamente la una en la otra, tanto en condiciones fisiológicas como en condiciones patológicas.

La primera arquitectura que se forma durante la organogénesis de los huesos es la esponjosa. Durante la formación de los segmentos esqueléticos, las trabéculas óseas son formadas alrededor de las estructuras vasculares en la osificación intramembranosa, o depuestas sobre fragmentos de cartílago calcificado, evitados por la erosión condroclástica en la osificación endocondral. Solo en una segunda etapa se logra la formación de la arquitectura compacta por una progresiva osteodeposición y consecuente reducción de los espacios vasculares.

En el hombre adulto los huesos del esqueleto están constituidos, en su totalidad, en un 80% de arquitectura compacta y un 20% de arquitectura esponjosa. Desde el punto de vista microscópico, las dos arquitecturas están formadas por los mismos tejidos, y la única diferencia entre las dos residen en la mayor o menor densidad o, más precisamente, en la diversa relación entre superficie y volumen (S/V) expresada en cm^2/cm^3 o, mejor en cm^{-1} .

Marshall y colab.² propusieron definir como arquitectura compacta a aquellas porciones de tejido óseo que poseen una relación S/V inferior a 60cm^{-1} . Una porción ósea que presenta un cociente S/V superior a este valor es definida como constituida por hueso de arquitectura esponjosa. Si bien el límite numérico propuesto por Marshall es arbitrario, permite un criterio discriminativo entre las múltiples posibilidades intermedias.

La presencia de una u otra arquitectura, es de cualquier forma, para ponerse en estrecha relación con la necesidad de mantenimiento de la homeostasis, tanto esquelética como mineral de los huesos. La capacidad de adaptarse a las necesidades mecánicas y metabólicas, no depende de la forma (plana, breve o larga), ni mucho menos de la posición del asiento esquelético, sino exclusivamente de las arquitecturas; además las actividades celulares que modelan o remodelan el segmento se realizan sobre la superficie ósea a partir de elementos precursores reclutados del estroma conjuntivo o del tejido hemopoyético.

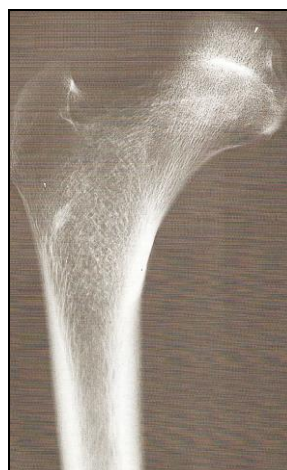
Estas condiciones son las que hacen que la arquitectura esponjosa, poseyendo una mayor extensión de su superficie, tenga capacidad de adaptación superior.

Se ha demostrado que, en cuanto a los procesos osteogénicos, el hueso esponjoso tiene una capacidad de renovación estructural 2 a 4 veces mayor que la del hueso compacto.

Esta sensible diferencia en la conducta biológica permite comprender la razón de la distribución estratégica de las diversas arquitecturas en los distintos segmentos esqueléticos.

El hueso cortical, muy grueso en las diáfisis de los huesos largos, les confiere la extrema resistencia necesaria para soportar el cuerpo durante la carga dinámica diaria (o sea, para actuar como una estructura de sostén para el sistema muscular). En otros sitios (por ejemplo en los cuerpos vertebrales, el cuello femoral y las regiones ultradistales del radio y del cúbito), el hueso cortical solo proporciona una cápsula de unos pocos μm de espesor y es el hueso trabecular el que predomina, el cual garantiza la resistencia en condiciones de cargas extremadamente variables y la multidireccionalidad de la propagación de las fuerzas. Un ejemplo de esto es el hueso del talón. Este segmento esquelético que soporta la casi totalidad del peso estático y dinámico del organismo está constituido por hueso esponjoso, organizado de acuerdo a trayectorias de resistencia específica. De esta forma, a la capacidad de resistencia mecánica, se asocia una elevada posibilidad de adaptación, determinada por la aguda celularidad y el elevado trofismo tisular, intrínseco a la arquitectura esponjosa.

Fig. 37. Extremidad proximal del fémur de una mujer adulta². La radiografía permite apreciar la prevalencia de la arquitectura esponjosa (cabeza y cuello del fémur), la arquitectura compacta (cortical diafisaria) y la trayectoria de las trabéculas de la epífisis.



4.4.1 ARQUITECTURA ESPONJOSA

La arquitectura esponjosa está formada por estructuras laminares o tubulares, denominadas trabéculas óseas. En los segmentos esqueléticos del adulto esta arquitectura constituye una red tridimensional con espacios medulares, delimitados por trabéculas, denominados cavidades medulares y ocupadas por médula ósea. Esta organización estructural se encuentra en las extremidades o epífisis de los huesos largos, entre las dos tablas de hueso compacto en los huesos planos y en los huesos breves, de los cuales constituye la parte predominante.

Las trabéculas óseas, por lo general, están dispuestas de acuerdo a la trayectoria de las cargas producidas por el peso corporal y la acción muscular. En las secciones longitudinales de los huesos largos, las trabéculas se muestran como láminas arqueadas que salen de las capas más internas de la arquitectura compacta inicialmente siguiendo una dirección paralela a la superficie, después doblando y cruzándose con las del lado puesto en un trenzado ordenado, siendo unas el elemento de estabilización de las otras. Esta arquitectura asume en conjunto una disposición que recuerda a los arcos góticos de las catedrales.

Fig. 38. Trabéculas en el centro de la diáfisis de un fémur humano²

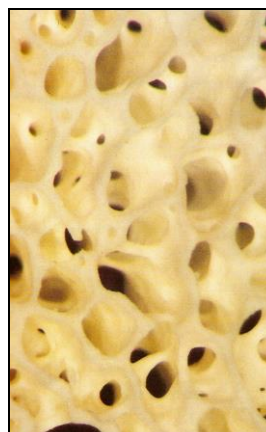


En las secciones transversales de las epífisis las trabéculas asumen una disposición característica que permite distinguir dos órdenes

- A. TRABÉCULAS DE PRIMER ORDEN O TUBULARES
- B. TRABÉCULAS DE SEGUNDO ORDEN O LAMINARES

A. Las trabéculas de primer orden, presentes ante la proximidad del hueso compacto, tienen un desarrollo circular y delimitan espacios medulares de forma cilindroide.

Fig. 39 .Trabéculas de primer orden o tubulares en el estereomicroscopio.²



- B. Las trabéculas de segundo orden son formaciones exiguas, ubicadas en profundidad y delimitan espacios medulares muy amplios en continuidad con el canal medular central



Fig. 40. Trabéculas de segundo orden o laminares en el estereomicroscopio².

4.4.2. ARQUITECTURA COMPACTA (Fig.41)

La arquitectura compacta se encuentra formada por un tejido óseo de aspecto condensado, de color blanquecino y aparentemente carente de cavidad. En los segmentos esqueléticos del adulto, esta arquitectura constituye, con el hueso lamelar secundario, la estructura de sostén o cuerpo diafisario de los huesos largos, la capa superficial de sus extremidades epifisarias, las dos tablas que encierran el hueso esponjoso o diploe de los huesos planos y el estrato superficial de los huesos breves.

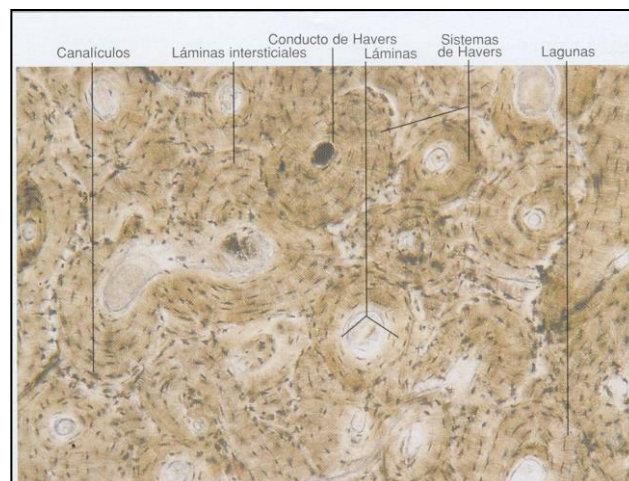


Fig. 41. Fotomicrografía de un preparado por desgaste de tejido óseo compacto x 110.¹

En la arquitectura compacta, el hueso lamelar secundario está constituido por la presencia de lamelas agregadas para formar sistemas lamelares especiales, bajo la dependencia del territorio vascular de partida de las láminas osteogénicas:

- A. Sistemas circunferenciales externos o sistemas periostales
- B. Sistemas heversianos u osteones
- C. Sistemas circunferenciales internos o sistemas endostales

A. y C. Los sistemas circunferenciales están constituidos por lamelas ordenadas en varias capas paralelas concéntricas a la superficie externa por debajo

del periostio para formar la parte periférica del hueso, y en capas paralelas concéntricas alrededor del canal medular, para delimitar los sistemas endostales o circunferenciales internos.

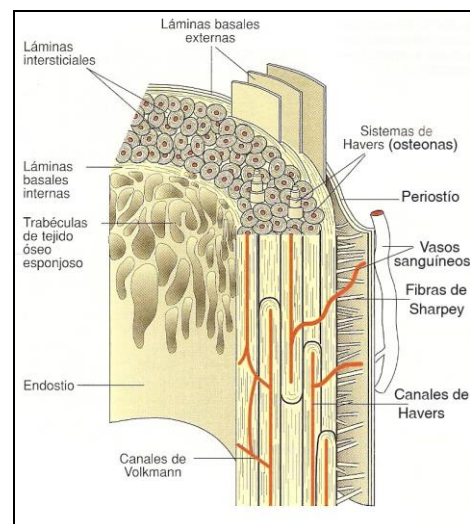
B. Los sistemas haversianos u osteones, están constituidos por sistemas lamelares, fruto de la actividad de remodelación. La deposición de los sistemas lamelares sigue el trayecto de las cargas, especialmente en los huesos largos, dispuestos verticalmente de acuerdo al eje gravitacional; la disposición de los osteones secundarios sigue trayectorias helicoidales, que procediendo en dirección próximo-distal van del periostio al endostio.

Los sistemas de Havers u osteonas corticales están constituidos por láminas concéntricas alrededor de canales longitudinales denominados conductos de Havers. En promedio, los conductos de Havers miden unos 50 μm de diámetro y cada conducto tiene 1 ó 2 capilares, además de vasos linfáticos, fibras nerviosas y tejido conectivo.

Una osteona cortical típica contiene unas 15 láminas que en un corte transversal se visualizan como anillos concéntricos que rodean el conducto de Havers. Cada osteona cortical forma un cilindro longitudinal en el tejido óseo, con un diámetro promedio de 150 μm y una longitud de 3.000 μm .

Además de los sistemas de Havers se encuentran zona irregulares de tejido óseo laminar, denominadas láminas intersticiales o brecha interosteónica (residuos de osteones parcialmente demolidos en el proceso de remodelación estructural).

Fig. 42. Dibujo esquemático de una parte de la diáfisis de un hueso largo (según Bloom y Fawcett, basados en Benninghoff)¹



Otro sistema de canales conductores de vasos, es el conformado por los conductos de Volkmann. Éstos comunican los conductos de Havers entre sí y con las superficies externa e interna del hueso. Atraviesan el tejido óseo en sentido casi transversal y no están rodeados de láminas ordenadas en forma concéntrica. Por medio de ellos los vasos de los conductos de Havers se comunican con los vasos del periostio y del endostio.

Durante el período de crecimiento del hueso, el *periostio* se compone de una capa externa y una interna.

La capa interna es tejido conectivo laxo vascularizado, en el que se localizan células formadoras de hueso u osteoblastos en contacto directo con el hueso, y sus precursores las células osteoprogenitoras inactivas desde el punto de vista osteogénico. La capa interna del periostio posee entonces potencial osteogénico. Después de finalizado el período de crecimiento los osteoblastos se transforman en

células de revestimiento, sin actividad osteogénica. La porción profunda del periostio, mantiene el potencial osteogénico, para actuar en caso de fractura ósea.

La capa externa se compone de tejido conectivo denso. Contiene escasos vasos sanguíneos pero de mayor calibre que se ramifican hacia los conductos de Volkmann y gruesos haces de fibras de colágeno definidos como fibras perforantes de Sharpey, con la función de fijar en forma tenaz la hoja de revestimiento con el hueso subyacente, penetrando en su interior, dentro de las lamelas del sistema circunferencial externo.

5. Soporte Vascular (Fig. 43)

La red vascular de los huesos está organizada para suministrar un aporte trófico adecuado a todos los elementos celulares del tejido óseo. Las diferencias sustanciales en la modalidad de vascularización residen en el tipo de arquitectura ósea.

En un segmento óseo formado por ambas arquitecturas, como un hueso largo, es posible reconocer esquemáticamente tres redes capilares localizadas:

- 5.1. en el periostio
- 5.2. en las cavidades vasculares del hueso compacto
- 5.3. en la médula ósea

5.1. La red perióstica está alimentada por las arterias periostales y está drenada por el complejo de venas periostales; aunque también está en comunicación con la red vascular presente en las cavidades del hueso compacto. Se considera, de cualquier forma, que esta red capilar, provee la vascularización sólo en el tercio más externo del hueso compacto y en las regiones de inserción muscular.

5.2. En las cavidades vasculares del hueso compacto podemos reconocer a las arterias perforantes que irrigan los dos tercios más internos de la cortical. Estos grandes vasos, después de haber transitado la porción más externa del periostio, se pliegan ortogonalmente y perforan tanto a éste como a la cortical, a través de canales excavados en el hueso, dirigiéndose al interior en el compartimiento medular, sin emitir ramas colaterales. En el interior de los espacios medulares, las arterias perforantes, se dividen en ramas medulares y ramas corticales. Las arterias perforantes están distribuidas en todos los niveles y en caso de los huesos largos se distinguen en diafisarias, metafisarias y epifisarias.

La arteria diafisaria de mayor dimensión se inserta en un foro igualmente conspicuo y toma el nombre de arteria nutricia.

5.3. Las ramas medulares forman una red de capilares sinusoidales que proveen el sustento trófico tanto de la médula como de los osteocitos contenidos en las trabéculas del hueso esponjoso.

Las ramas corticales producen los capilares hospedados en las cavidades vasculares del hueso compacto, es decir, los canales de Havers y de Volkmann, que se dirigen respectivamente en sentido longitudinal y transversal al eje principal del segmento esquelético.

Estas ramas dan origen a una amplia red anastomótica que garantiza la perfusión de los dos tercios más internos de la cortical, para después unirse con el sistema de drenaje venoso que confluye en las venas periostales.

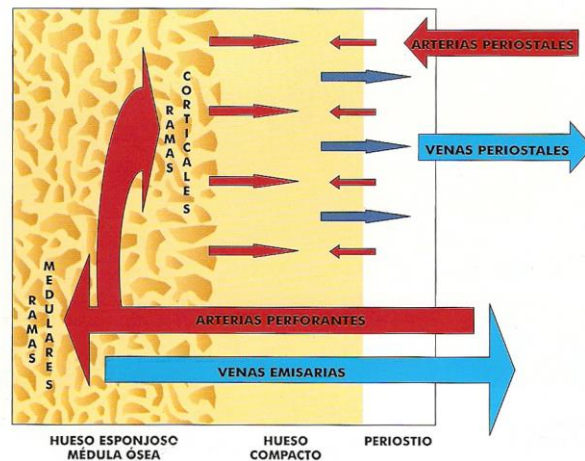


Fig. 43. Esquema que representa la vascularización de los huesos²

La mayor parte de la vascularización del hueso compacto sucede con una trayectoria centrífuga, desde el endosito hacia el periostio y el drenaje venoso, en esta estructura, se realiza a través de los vasos venosos periostales.

La circulación de la sangre en el tejido medular procede, a su vez, en sentido centrípeto, desde las ramas medulares hacia una gran vena antral, el seno venoso de Hashimoto.

En cada canal vascular que atraviesa la cortical, al lado de la arteria perforante, están presentes venas satélites, llamadas venas emisarias, que se originan de la vena central de la cavidad medular y, drenan la sangre proveniente del lecho capilar medular.

En los hueso planos, por ejemplo la teca craneal, constituidos por dos capas espesas de hueso compacto que encierran una capa de hueso esponjoso formado por trabéculas robustas, la vascularización se realiza en forma análoga a las diáfisis de los hueso largos. El aporte hemático mayor está garantizado a través de las arterias perforantes, que se resuelven en las ramas medulares y periostales.

Los huesos breves, constituidos principalmente por hueso esponjoso revestido por una delgada capa de hueso compacto, por analogía estructural son similares a las epífisis de los huesos largos. Reciben una doble vascularización que viene de arterias del periostio y de ramas medulares de los vasos perforantes.

Los osteoblastos, osteoclastos y células de revestimiento reciben sostén trófico del líquido extracelular y a su vez están en renovación constante por difusión directa de los capilares.

Los osteocitos en el interior de la matriz calcificada se comunican con las superficies óseas solo a través de canaliculos microscópicos. Estas células están aisladas del ambiente extracelular por la barrera de las células de revestimiento y reciben sustento a través del fluido óseo, que presenta concentraciones iónicas y tonicidad distinta con respecto al líquido extracelular.

6. Vasos Linfáticos

Los vasos linfáticos acompañan los grandes vasos sanguíneos y se ha demostrado la presencia de capilares linfáticos intraóseos en los conductos de Havers.

7. Inervación

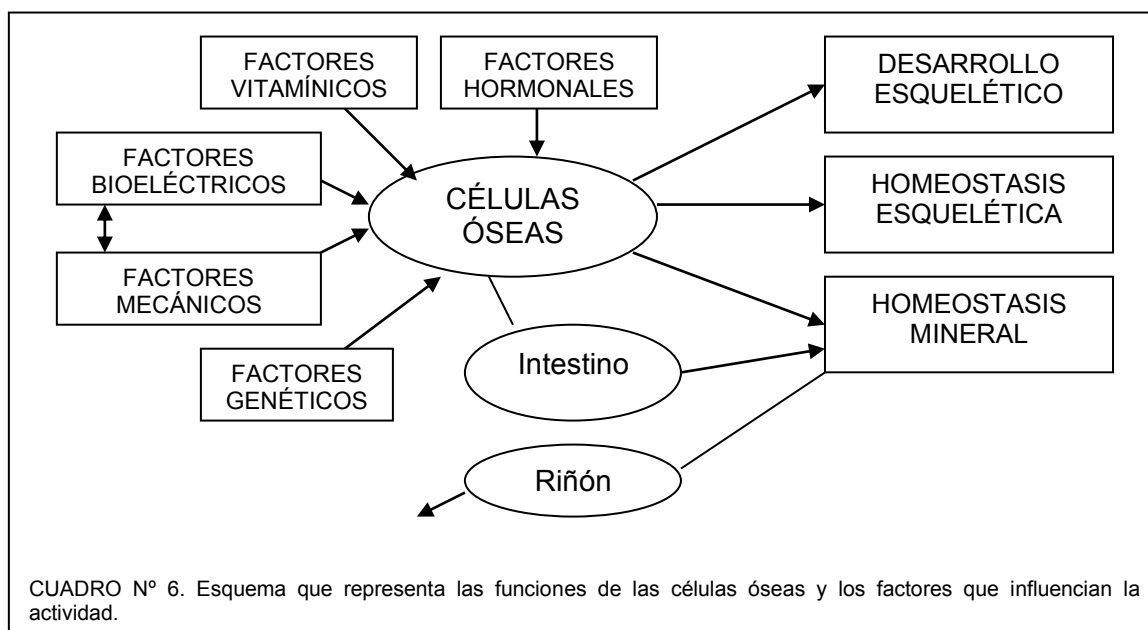
Los nervios se encuentran en gran número en las epífisis de los huesos largos, en las vértebras y en los huesos planos grandes.

En las capas de periostio se distinguen numerosas ramificaciones de estos nervios, y de aquí parten delgados filetes nerviosos que acompañan los vasos nutricios hacia el interior del hueso, hasta alcanzar los conductos de Havers. El periostio es muy sensible a los estímulos dolorosos, mientras que el tejido óseo en sí es relativamente insensible.

8. Funciones de las células óseas

Las células óseas están involucradas en el desarrollo de tres funciones fundamentales, estrechamente correlacionadas entre sí.

1. El desarrollo del esqueleto, con los procesos de osificación y crecimiento de los huesos.
2. La regulación de la homeostasis esquelética, con los procesos de adecuación, cuantitativo y estructural, de la masa ósea en función de las variaciones mecánicas sufridas por los segmentos esqueléticos.
3. La regulación de la homeostasis mineral, en sinergia con otros órganos como el intestino y el riñón, actuando en el control de las concentraciones de iones minerales de los fluidos biológicos.



Las funciones de las células óseas, gobernadas y moduladas por diversos estímulos, no son separables. Mucho menos posible es que las células óseas reaccionen realizando solo una de las funciones. Cuando por exigencias metabólicas del sistema se verifica una petición continua de sales minerales, inevitablemente el resultado es una reducción de la masa ósea y de resistencia, y por ende, una variación en la homeostasis esquelética. Por el contrario cuando por exigencia de la homeostasis, el tejido óseo es neodepuesto, con extracción de minerales de los fluidos biológicos o es erosionado, con la consecuente movilización de su componente mineral, existe un desequilibrio de la homeostasis mineral.

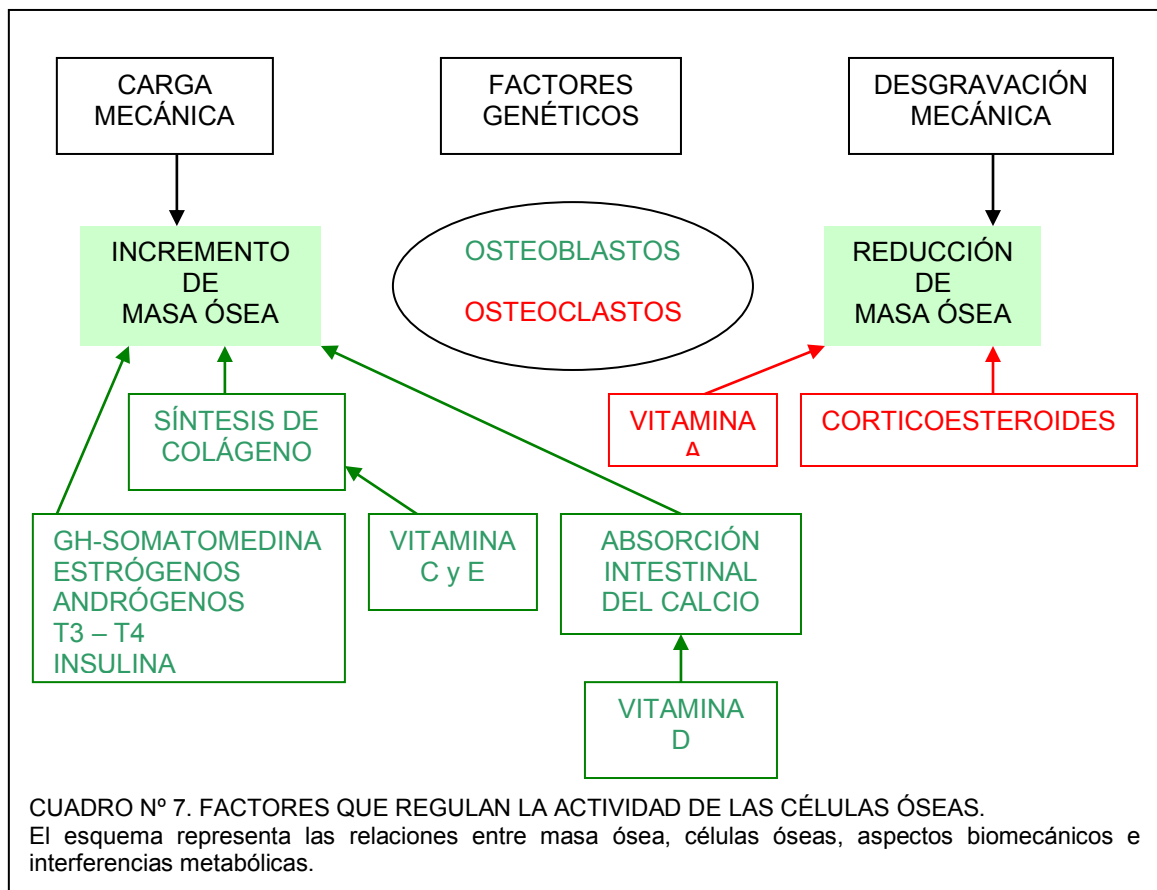
Las funciones del desarrollo de los huesos y de la homeostasis esquelética están estrechamente correlacionadas con la actividad de todas las células del hueso, dependiendo principalmente de la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos, mientras que los osteocitos y las células de revestimiento están

involucradas como transductores de estímulos mecánicos y vehículos de señales biohumorales.

El desarrollo del esqueleto está en gran parte condicionado por los factores genéticos individuales que determinan la morfología de los segmentos esqueléticos durante el desarrollo.

Pero sobre el fenotipo esquelético intervienen distintos factores hormonales y mecánicos, que influyen en la masa y la robustez.

En especial durante el período de crecimiento, la hormona somatotropa y el sistema asociado a somatomedinas, las hormonas sexuales, la tiroidea y la insulina estimulan la osteogénesis, induciendo un incremento de la masa ósea. La vitamina C y la vitamina E también intervienen, aunque en forma indirecta, estimulando el aumento de la masa esquelética. Estas vitaminas actuarían sobre los osteoblastos regulando no solo la síntesis del colágeno, sino también la de los glicosaminoglicanos de la matriz orgánica del hueso, favoreciendo la formación de cross-link entre las moléculas de colágeno. Problemas metabólicos de avitaminosis C y E, a menudo, están acompañados por una reducción no solo del número de osteoblastos, sino también de su actividad dando como resultado la deposición incompleta del osteoide. También la vitamina D participa en la regulación de la absorción intestinal y es responsable del correcto desarrollo de los huesos durante el crecimiento esquelético. La diferencia de esta vitamina, es responsable del fenómeno de raquitismo en los individuos en crecimiento.



Durante el período de crecimiento, contemporáneamente a la influencia de los factores sistémicos, el desarrollo y la homeostasis esquelética también dependen, en forma fundamental, de la carga mecánica, es decir, del incremento o la reducción de las cargas de los huesos en forma individual o de sus porciones. El estímulo

funcional, más que las variaciones sistémicas fisiológicas, es, después, el principal responsable de los procesos involucrados en la homeostasis esquelética durante toda la vida del individuo adulto.

La regulación de la homeostasis mineral es finalizada con el mantenimiento constante de la concentración iónica de los iones de calcio y de fosfato en los fluidos biológicos. Con este fin el tejido óseo es utilizado como depósito: en el mismo está presente más del 99% del calcio y del 88% del fosfato inorgánico del organismo. Por lo tanto, el hueso se transforma en el órgano focal activo de almacenaje de fosfato de calcio y de su liberación respectivamente, durante los procesos de deposición y erosión ósea.

La homeostasis mineral es regulada, no solo por las actividades celulares del hueso, sino también por el intestino y los riñones, que actuando sobre la sangre modifican directamente su composición iónica.

- El intestino es el órgano encargado de la función del ingreso de iones, absorbiendo las sustancias inorgánicas ingeridas con los alimentos y emitiendo los iones a la sangre.
- Los riñones están involucrados en el mecanismo de excreción mineral y representan la vía de eliminación corporal de los iones.

La tasa de calcio en sangre (calcemia), sea o no ionizado, corresponde a aproximadamente 10 mg/100ml (de 9 a 11,5 mg).

9. Fisiología del metabolismo mineral⁷

Los principales reguladores del metabolismo mineral son tres hormonas: la Vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina (CT). Éstas permiten mantener una concentración notablemente constante de calcio ionizado en los líquidos extracelulares. Este nivel constante de calcio es necesario para la correcta mineralización del hueso, la excitabilidad neuromuscular, el acoplamiento estímulo-secreción y la coagulación de la sangre.

El calcio se mantiene constante a pesar de las amplias variaciones que se producen con la ingesta. El 99% del calcio presente en el esqueleto está como hidroxapatita y el 1% en los tejidos blandos y líquidos extracelulares. Alrededor del 1% del calcio esquelético es intercambiable con el medio extracelular. Una dieta normalmente aporta de 200 a 2.000 mg con un promedio de 1.000 mg de calcio por día, de éstos se absorben 300 mg diariamente, la mayoría en el íleon debido a su gran superficie de absorción.

El calcio se agrega además en la bilis, jugo pancreático y en las secreciones intestinales de modo que la absorción neta de calcio es 175 mg diarios.²² Aproximadamente 500 mg de calcio se depositan y se reabsorben del hueso en el proceso de remodelación ósea que tiene lugar continuamente. El 60% del calcio sérico es ultrafiltrable por lo tanto se filtran diariamente 10.000 mg por día.

Debido a que la excreción renal del calcio es extremadamente eficiente, solo una pequeña cantidad de calcio igual a la que se absorbe en el intestino se excreta por la orina en un día. La fracción esencial es la ionizada la cual iguala al 50% del calcio sérico total. El 40% del calcio sérico total se halla unido a proteínas principalmente albúminas y un 10% forma complejos con aniones difusibles. La constancia de la concentración de calcio en el medio extracelular se mantiene mediante la regulación hormonal de la absorción de calcio desde el tracto gastrointestinal, la movilización del calcio óseo y la reabsorción del calcio filtrado en los túbulos renales.²³⁻²⁴

Como dijimos antes: la vitamina D, la PTH y la CT son los reguladores de este proceso.

9.1 Vitamina D: estructura y biosíntesis (Cuadro N° 8)

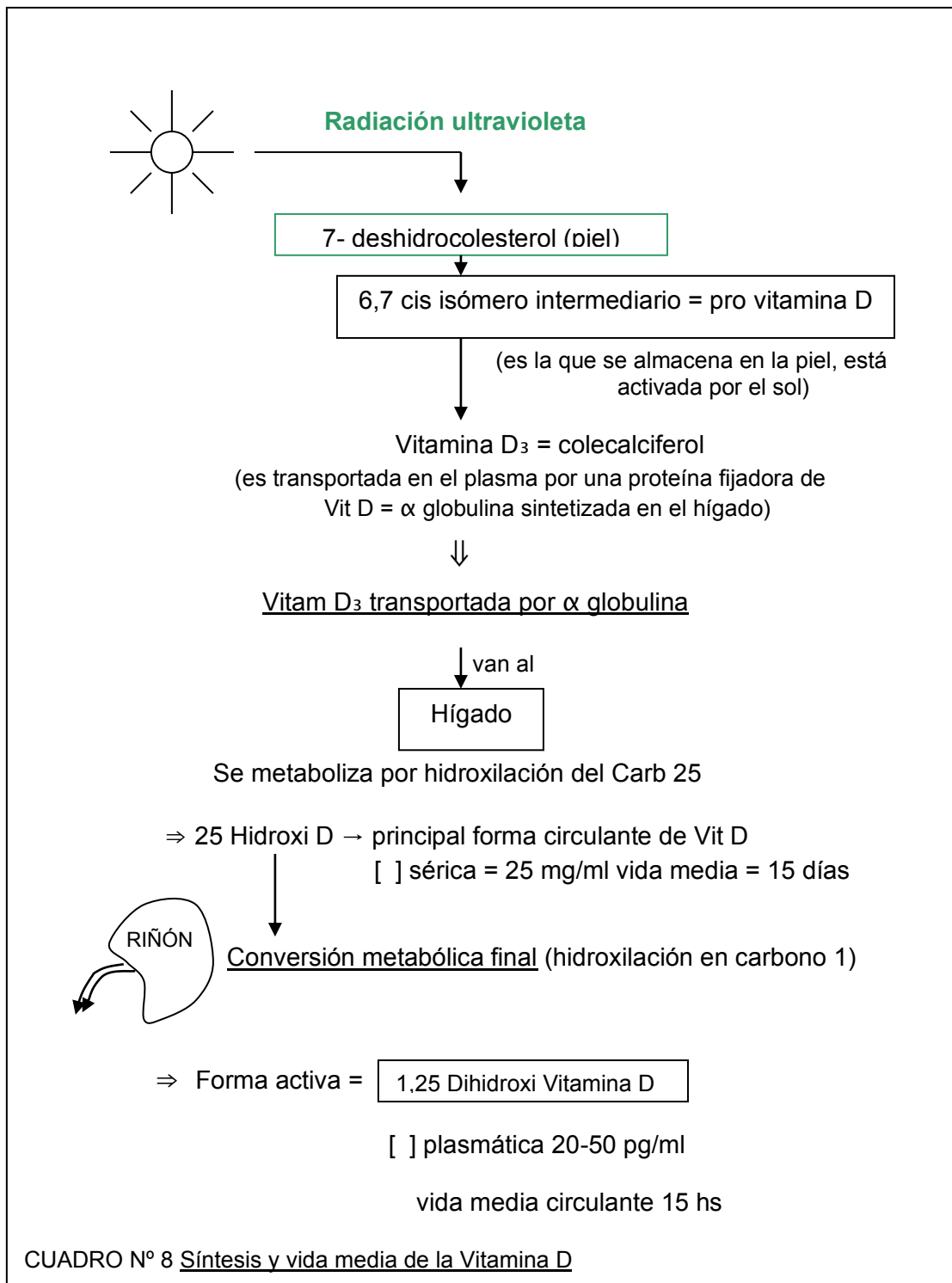
Es una hormona esteroidea que posee precursores endógenos al igual que precursores de la dieta. La vitamina D₃ o colecalciferol se forma por irradiación ultravioleta del precursor 7- deshidro colesterol que se hace presente en la piel. Esta reacción puede proveer las cantidades adecuadas de vitamina D que se requieren, de modo que no es esencial una fuente de esta vitamina en la dieta, lo que sí es necesario es una exposición adecuada a la luz ultravioleta. De todos modos la vitamina D (D₂ o D₃) es escasa en los alimentos. La mayor fuente de vitamina D son los pescados como el salmón y caballa y los aceites de pescado grasoso y aceite de hígado de bacalao, también se puede obtener de alimentos fortificados con vitamina D, incluyendo algunos cereales, panes y leches.

La vitamina D₃ es una pro-hormona que necesita de modificaciones posteriores para que pueda transformarse en hormona activa, la formación de vitamina D a partir del 7-deshidro colesterol se realiza mediante la formación de un 6, 7 cis isómero intermediario la pro vitamina D. La vitamina D es transportada en el plasma unida a una proteína específica fijadora de vitamina D. La pro vitamina D permanece preferencialmente en la piel, donde sirve como depósito almacenado después de la radiación, mientras la vitamina D es extraída de ese sitio por la proteína fijadora. La proteína fijadora de vitamina D es una alfa globulina sintetizada en el hígado mediante la hidroxilación en el carbono 25 para dar 25 Hidroxi D que es lo que antes era la 1,25 Dihidroxi D. Esta forma, la 25 Hidroxi D, es la principal forma en la que circula la vitamina D con una concentración sérica de alrededor de 25 mg/ml y una vida media de 15 días. La conversión metabólica final de la vitamina D ocurre en el riñón donde la hidroxilación en el carbono 1 da la forma activa 1,25 dihidroxi vitamina D, este último paso enzimático en la formación de la 1,25 dihidroxi vitamina D que es la biológicamente activa, es el principal sitio de regulación. La 1-25 dihidroxi vitamina D posee una vida media circulante de alrededor de 15 horas y una concentración plasmática de entre 20 a 50 pg/ml.⁷

Regulación de la formación de 1-25 Dihidroxi D

Para mantener la homeostasis normal del calcio, la porción del mismo de la dieta que se absorbe varía, no es constante. Cuando la ingesta de calcio es baja la fracción absorbida puede llegar hasta el 90%, mientras que cuando la ingesta de calcio es alta hay mucha menos absorción. La absorción intestinal de calcio y una adaptación adecuada a la ingesta son mediadas por la vitamina D. Cuando la ingesta de calcio, sulfatos y vitamina D disminuyen los niveles de calcio sérico y fosfato decrecen, por lo tanto se ve estimulada la hormona PTH, como respuesta de la disminución del calcio sérico ionizado y actúa para restablecer las concentraciones del mismo, estimulando así la resorción ósea y la reabsorción tubular renal de calcio. La PTH también aumenta la excreción renal del fosfato y baja el fosfato sérico. Ambas señales, la PTH elevada y el fosfato sérico bajo, actúan sobre las células tubulares renales para estimular la actividad de la 1 alfa hidroxilasa la cual aumenta la formación de 1-25 dihidroxi vitamina D. Esta forma activa de la vitamina aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato, por lo tanto las concentraciones de calcio sérico vuelven a los valores normales y desaparece el

estímulo hipocalcémico para que se secreta la PTH, lo cual hace que se mantenga la homeostasis.



La absorción intestinal de vitamina D se produce principalmente en el íleon debido a que esta es liposoluble y necesita por lo tanto sales biliares.

Se requieren diariamente aproximadamente unas 400 unidades por día, un equivalente a 10 mg.

La actividad de la 1 alfa hidroxilasa renal, es la que controla la concentración de la 1-25 hidroxil vitamina D. El riñón es la única fuente significativamente importante de la 1 alfa hidroxilasa, por lo tanto en la insuficiencia renal hay una inadecuada formación de 1-25 dihidroxil vitamina D.

Durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia, los requerimientos corporales de calcio aumentan. Concentraciones circulantes de 1-25 hidroxil vitamina D aumentan para posibilitar la absorción de calcio incrementada. La insulina puede facilitar también la formación de 1-25 hidroxil vitamina D.

Efectos biológicos

El principal efecto biológico de la vitamina D es aumentar la absorción intestinal de calcio. Al igual que otras hormonas esteroideas la 1-25, la vitamina D activa, se une con alta especificidad y afinidad a una proteína receptora que funciona aumentando la expresión génica. El efecto de ésta, de la vitamina D activa, es el aumento de la absorción intestinal de calcio. El principal componente de la absorción de calcio ocurre por transporte activo y es regulado por la 1-25 hidroxil D, el paso limitante es la captación del calcio al nivel de la superficie mucosa. La vitamina D activa aumenta este proceso. El calcio es secuestrado dentro de la célula en las mitocondrias por una proteína fijadora de calcio de 15.000 de peso molecular, cuya concentración es regulada por la vitamina D activa.

La vitamina D activa también aumenta la absorción intestinal de fósforo incrementando el transporte activo del mismo.

El hueso es el segundo efector principal para las acciones de la vitamina D. Ejerce sobre la resorción ósea una acción estimuladora favoreciendo la diferenciación de precursores osteoclasticos hacia células maduras. Su acción sobre los osteoclastos maduros sería indirecta, posiblemente a través de la modulación de la síntesis de citoquinas por células inmunes.

El déficit de vitamina D se caracteriza por la mineralización defectuosa del osteoide en el hueso, generando raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

Sobre la formación ósea actúa en forma compleja dado que tiene una gran variedad de acciones:

- ✓ Estimular directamente las células osteoblásticas (aumenta la síntesis de osteocalcina).
- ✓ Aumenta la unión del IGF-1 a su receptor osteoblástico.
- ✓ Aumenta la síntesis de proteínas ligadoras de IGF.
- ✓ Coactúa con la PTH sobre las células óseas y tubulares renales suprimiendo su síntesis por acción directa sobre las glándulas paratiroides e indirectamente al aumentar la calcemia.
- ✓ Al aumentar la absorción intestinal de calcio y fosfato aporta suficiente calcio y fosfato como para iniciar el proceso de cristalización de las superficies óseas.
- ✓ La vitamina D activa aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina en las células osteoblásticas.
- ✓ La vitamina D facilita la reabsorción de calcio en el nefrón distal.

9.2 Hormona paratiroidea (PTH): estructura y biosíntesis

La hormona paratiroidea (PTH) es un péptido de 84 aminoácidos sintetizado en las células principales de las glándulas paratiroides. Hay cuatro glándulas

paratiroides en el hombre, cada una de las cuales pesa alrededor de 40 mg y están localizadas detrás de las glándulas tiroideas. En las células principales paratifoideas se sintetiza la PTH como parte de una proteína precursora más grande que contiene una secuencia señal hidrofóbica de 25 aminoácidos y una prosequencia de 6 aminoácidos que precede al amino terminal de la PTH.²⁵ Estas se separan de modo secuencial dentro de la célula, y la PTH madura de 84 aminoácidos es segregada a partir de gránulos de secreción. Una proteína paratifoidea secretoria de gran tamaño que se cosegrega junto a la PTH puede funcionar a modo de transportadora. La biosíntesis se halla estrechamente acoplada a la secreción, la cantidad de hormona almacenada es pequeña. Después de la secreción la PTH sufre un clivaje entre los residuos 33 y 34. El fragmento amino terminal posee toda la actividad biológica de la molécula intacta mientras que el fragmento carboxiterminal es biológicamente inactivo.

Regulación de la síntesis y la secreción de la PTH

La síntesis y la secreción de la PTH se hallan reguladas por la concentración de calcio ionizado del suero. La concentración extracelular de calcio ionizado (Ca^{2+}) es el factor determinante más importante de la secreción minuto a minuto de la PTH.²⁶

Cuando el calcio ionizado del suero disminuye por debajo del punto fisiológico de 1,3 mmol, la síntesis y secreción de PTH aumentan para restablecer la homeostasis. Cuando el calcio ionizado del suero aumenta por encima de 1,3 mmol se suprime la síntesis de PTH y el calcio disminuye.²⁷

Midiendo simultáneamente el calcio sérico y la PTH, el eje retroalimentario puede evaluarse con exactitud. Cuando hay hipocalcemia por deficiencia de PTH, las concentraciones de PTH son bajas, mientras que cuando hay hipocalcemia por deficiencia de vitamina D, las concentraciones de PTH se elevan como respuesta compensatoria a la hipocalcemia. En la hipercalcemia debida a tumores y en la intoxicación por vitamina D, las concentraciones de PTH son bajas. Contrastando con el hiperparatiroidismo primario, en el que la secreción de PTH por parte de las glándulas paratiroides hiperplásicas o adenomatosas es autónoma, las concentraciones de PTH se elevan aún en presencia de hipercalcemia.

La 1,25 dihidroxivitamina D reduce la secreción de PTH, mientras que el incremento de la concentración de fosfato extracelular estimula la secreción de PTH varias horas más tarde.

Efectos biológicos de la PTH

El riñón y el hueso son los dos órganos afectados por la PTH. Los receptores superficiales de la PTH se acoplan a la adenilciclase y a la fosfolipasa, el AMPc es el mediador intracelular de la acción de la PTH.

El principal efecto de la PTH es el de mantener las concentraciones normales del calcio ionizado sérico. La PTH estimula la resorción ósea, liberando calcio al líquido extracelular. El principal efector de la PTH es el osteoblasto. La PTH inhibe la síntesis de nuevo hueso realizada por el osteoblasto, pero aumenta el reclutamiento de osteocitos y osteoclastos iniciado por los osteoblastos, que participan en la resorción ósea. El efecto general es el aumento de la resorción ósea y la disminución de la formación de nuevo hueso.

En el riñón la PTH tiene tres efectos principales: estimular la reabsorción del calcio, inhibir la reabsorción del fosfato y aumentar la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

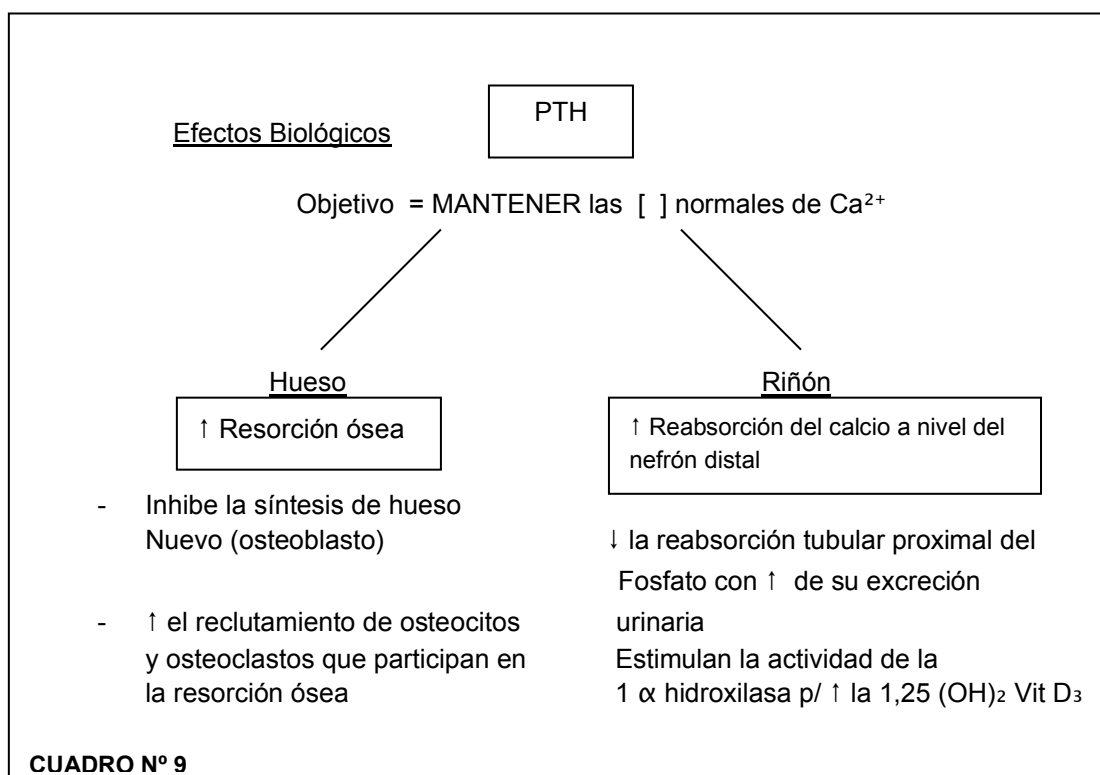
La mayor reabsorción de calcio ocurre en el túbulo proximal, pero solamente la reabsorción de calcio a nivel del nefrón distal es PTH dependiente.⁹ La reabsorción de los aproximadamente 1000 mg que llegan al túbulo distal se hallan regulados por la PTH. Cuando la PTH se halla disminuida, se reabsorbe menos calcio y aumenta la excreción urinaria de este elemento. La excreción de calcio depende tanto de la cantidad de calcio que llega al túbulo distal como de la concentración de PTH circulante. En la hipercalcemia, la carga filtrada de calcio aumenta de modo que más calcio llega al túbulo distal.²⁵

La reabsorción de calcio en el túbulo proximal se halla ligada a la reabsorción de sodio. Cuando la ingesta de sodio es alta, hay más sodio que escapa a la reabsorción en el túbulo proximal para llegar al nefrón distal. Bajo estas condiciones, más calcio llega al túbulo distal y se excreta. Por lo tanto, el aumento de la ingesta de sodio se usa en muchas formas de hipercalcemia para aumentar la excreción urinaria de calcio y así poder reducir los niveles de calcio sérico.

La PTH disminuye la reabsorción tubular proximal de fosfato, de modo que hay un aumento en la excreción urinaria del fosfato. Los aumentos permanentes e PTH resultan de este modo en hipofosfatemia, además de producir hipercalcemia.

Tanto la PTH como la hipofosfatemia estimulan la actividad de la 1- α hidroxilasa para aumentar la formación de 1,25 (OH)₂D₃.²⁸

Los efectos de la PTH sobre la absorción gastrointestinal de calcio y fosfato son mediados por la 1,25 (OH)₂D₃.



9.3 Calcitonina: estructura y biosíntesis

La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos con un puente disulfuro a nivel del extremo amino terminal que une las posiciones 1 y 7 y un carboxilo terminal con una función amida.

Sus dos efectos biológicos principales son reducir el calcio y fosfato séricos.

La calcitonina se sintetiza en las células C de origen neuroendócrino localizadas principalmente en las glándulas tiroideas, y en menor grado en el timo.²⁹

La calcitonina se sintetiza como la porción de una proteína precursora más grande. La función del fragmento grande de 76 aminoácidos y la de los fragmentos más pequeños carboxiterminales de 16 aminoácidos procesados a partir del precursor de la calcitonina no se conocen, pero evidencias recientes indican que el fragmento carboxiterminal (CCP) actúa concertadamente con la calcitonina para reducir el calcio sérico.

Las concentraciones circulantes de calcitonina de 100 pg/ml poseen una vida media circulatoria de alrededor de 10 minutos.

La calcitonina de salmón que posee una potencia biológica aumentada en los seres humanos, es la forma usada en el tratamiento de pacientes con osteoporosis.³⁰

Regulación de la síntesis y la secreción

La síntesis y secreción de calcitonina son controladas por la concentración de calcio sérico ionizado. Cuando el calcio sérico se eleva por encima de 9 mg/100ml la secreción de calcitonina aumenta en modo lineal.

El estímulo para la síntesis de calcitonina es el opuesto del que se necesita para la secreción de PTH. Cuando el calcio sérico ionizado disminuye, la PTH se eleva para restaurarlo, mientras que la calcitonina cae para suprimir el estímulo hipocalcémico. Cuando el calcio sérico ionizado aumenta, la síntesis de PTH se suprime y la síntesis de calcitonina aumenta para aportar una señal hipocalcémica.

El cambio de la síntesis de PTH como respuesta a las variaciones del calcio sérico ionizado es el principal ajuste homeostático.

La síntesis y secreción de calcitonina son estimuladas por la gastrina, la colecistoquinina, el glucagón y los agonistas beta adrenérgicos.

Efectos biológicos

La calcitonina reduce la resorción ósea inhibiendo la función de los osteoclastos. Esto ocasiona una disminución de la concentración del calcio y de los fosfatos séricos.

El AMPc sirve como segundo mensajero para la acción de la calcitonina. La hormona no parece ser un regulador fisiológico importante.³⁰

La calcitonina aumenta la excreción urinaria del calcio, fosfato, sodio, potasio y magnesio. Este efecto renal de la calcitonina contribuye a los efectos hipocalcémicos de la calcitonina, pero persiste solo mientras las concentraciones de calcitonina permanecen elevadas.⁷

También han sido comúnmente reportados sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, ser antihipertensiva e impartir tolerancia a la glucosa.

Estado hipocalcémico – hipercalcémico

El eje integrado por la vitamina D, la PTH y en menor grado la calcitonina mantiene una concentración constante de calcio sérico ionizado como respuesta a la hipocalcemia o a la hipercalcemia.

10. Inmunidad y metabolismo fosfocálcico

Existen tres nuevas proteínas que son:

- ✓ **RANKL** (Receptor **A**ctivador of **N**uclear factor – **B** Ligand)
- ✓ **RANK** (Receptor **A**ctivador of **N**uclear factor (NF)– **B**)
- ✓ La **osteoprotegerina** (**OPG**: el receptor “trampa”)

El **RANKL** es un polipéptido de 317 aa, estimula la diferenciación de precursores de osteoclastos, los activa y prolonga su vida inhibiendo la apoptosis (ODF) (factor de diferenciación osteoclástica) La fuente de producción de RANKL son las células del estroma de la médula ósea, osteoblastos (está sujeto a su superficie), condrocitos, células mesenquimatosas del periostio, osteoclastos, células endoteliales y linfocitos T.

El **RANK**, ES UNA PROTEÍNA TRANSMEMBRANA DE 676 aa, también conocido como ODF receptor o proteína estrechamente relacionada, se expresa en osteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos.³¹

Finalmente la **osteoprotegerina** (OPG), llamada receptor “trampa”, tiene 401 aa, se encuentra en altas concentraciones en una gran variedad de células y tejidos. En el hueso es producida por células de la línea osteoblástica.³²⁻³³

La OPG se une y neutraliza al RANKL (Fig. 44).

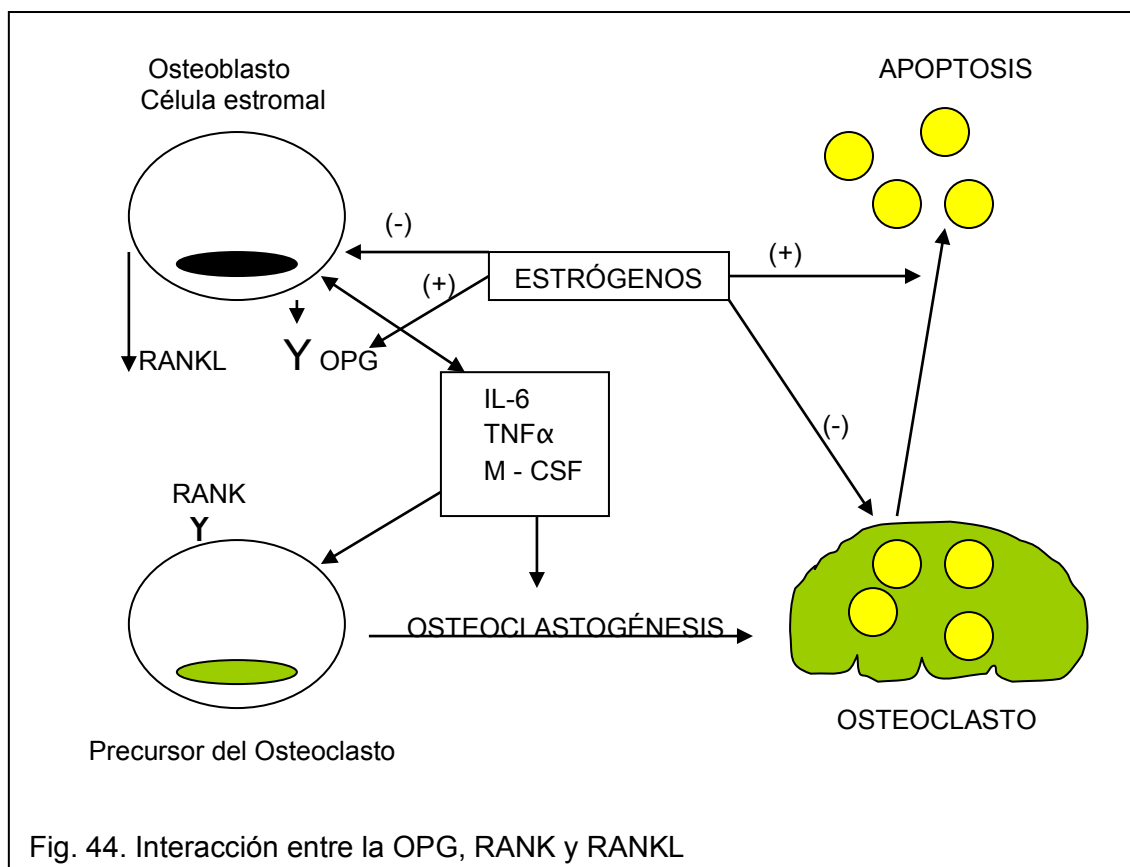


Fig. 44. Interacción entre la OPG, RANK y RANKL

In vitro la OPG inhibe la diferenciación, sobrevivencia y fusión de precursores de osteoclastos, bloquea la activación de osteoclastos maduros, e induce su apoptosis. In vivo, la manipulación de la producción de OPG generó osteopetrosis y osteoporosis. En ratones sin OPG, se observó severa osteoporosis por aumento de la actividad osteoclástica.³⁴ La administración parenteral de OPG recombinante a

ratones normales produjo aumento de la masa ósea y prevención de la pérdida por ooforectomía sin efectos adversos. Estos estudios iniciales exitosos hacen pensar en el uso potencial de la OPG como antirresortivo.³⁵

La deprivación estrogénica después de la menopausia natural o quirúrgica, conduce a un aumento de la reabsorción ósea, la cual es consecuencia del incremento de factores de crecimiento, tales como M-CSF (macrophage – colony stimulating factor) y citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF, que conducen al incremento de células precursoras de osteoclastos y mayor resorción ósea.³⁶

La parathormona, la vitamina D y la IL-11 son antirresortivos porque actúan aumentando la síntesis de osteoprotegerina; el reemplazo estrogénico también incrementa su producción entre 3 a 4 veces en células osteoblásticas³⁷, lo que produce una menor activación de osteoclastos. Otro efecto de los estrógenos es el aumento de la apoptosis de los osteoclastos, lo que también disminuye la reabsorción.

11. Homeostasis metabólica (control endócrino)

En el complejo proceso de remodelado óseo se coordinan con fina exactitud los procesos de resorción y formación con el objetivo de crear constantemente “hueso nuevo”. Para que esta sincronización sea perfecta, intervienen hormonas sistémicas y factores locales, que regulan las funciones, la diferenciación y el reclutamiento de los osteoblastos y osteoclastos (cuadro 10). Haré referencia a ambos tipos de reguladores por separado

CUADRO N° 10. <u>FACTORES QUE REGULAN EL METABOLISMO ÓSEO</u>	
A) <u>HORMONALES</u>	<ul style="list-style-type: none">✓ Hormona paratiroidea (PTH)✓ Calcitonina✓ Insulina✓ Hormona de crecimiento (GH)✓ Cortisol✓ Hormonas sexuales✓ Hormonas tiroideas✓ Amilinas
B) <u>LOCALES</u>	<ul style="list-style-type: none">✓ Factores de crecimiento insulínicos I – II✓ Factores de crecimiento y transformación (TGF)✓ Factores derivados de las plaquetas (PDGF)✓ Factores de crecimiento fibroblástico (FGF)✓ Otras citoquinas✓ Óxido Nítrico (NO)✓ Proteína morfogenética del hueso (BMP)✓ Factor de crecimiento esquelético (SGF)✓ Factor de crecimiento catiónico derivado del cartílago (CDGF)

11.A. FACTORES HORMONALES DE REGULACION

Las hormonas involucradas en la regulación del remodelado óseo pueden ser de naturaleza polipeptídica, esteroidea o del tipo de hormonas tiroideas.

1) HORMONA PARATIROIDEA

Este polipéptido, producido por la glándula paratiroides con una indiscutida “acción estimuladora de la resorción ósea”, se conoce desde hace aproximadamente 70 años. Es posible que este efecto lo produzca de manera indirecta, ya que los osteoclastos no responden a la PTH, excepto en presencia de osteoblastos o de factores derivados de ellos³⁸, aunque hay trabajos in vitro e in vivo que postulan efectos de la PTH sobre la formación del borde rugoso del osteoclasto maduro y sobre la diferenciación de precursores hacia la línea osteoclástica. Evidentemente, el mecanismo exacto por el cual la PTH actúa sobre la resorción ósea no está definido por completo.

Sobre la formación ósea la situación no es más sencilla, ya que la hormona paratiroidea tiene un efecto complejo, puesto que puede estimular o inhibir la síntesis de colágeno y de matriz ósea, tanto in vivo como in vitro. En los tratamientos continuos con PTH se inhibe la síntesis de colágeno óseo a nivel transcripcional, mientras que en los tratamientos intermitentes se estimula la síntesis, posiblemente a través de factores de crecimiento como el IGF-1 y el TGFβ. Aparentemente, la PTH también tendría un efecto mitogénico, pero no está aclarado cuáles son las células óseas sensibles a ese efecto.

Clásicamente se consideró que la PTH producía sus efectos gracias a la estimulación de la actividad de la adenilato ciclasa, lo que conlleva a un aumento de la concentración de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, induciéndose una activación de la proteinciclasa A, lo cual produce la fosforilación de distintas proteínas. Actualmente se está evaluando la posibilidad de que existan mensajeros alternativos. Uno de ellos podría ser el incremento del calcio intracelular por vía de la generación de inositol trifosfato (IP₃) por activación de la fosfolipasa C.

2) CALCITONINA

La calcitonina es un polipéptido conocido desde hace unos 30 años, producido por las células parafoliculares de las glándulas tiroides, cuya función principal es la de “inhibir la resorción ósea”, sin ejercer prácticamente ningún efecto sobre la formación.

Su acción inhibitoria sobre el osteoclasto es mediada por el incremento de la concentración intracelular de AMPc independientemente del estímulo que activó esa célula. Actúa disminuyendo la formación del borde rugoso del osteoclasto maduro e inhibiendo la diferenciación de células osteoclásticas inmaduras.

Dado que sus efectos se aprecian en dosis relativamente altas y que su duración es muy breve, se considera que su acción es más importante desde el punto de vista farmacológico que fisiológico.

3) VITAMINA D

Actualmente considerada una hormona, la vitamina D tiene como metabolito activo a la 1-25 dihidroxivitamina D, y su “función crítica” es la de “aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo”.

Por otra parte ejerce sobre la resorción ósea una acción estimuladora, tanto in vitro como in vivo, favoreciendo la diferenciación de precursores osteoclásticos hacia células maduras. Su acción sobre los osteoclastos maduros sería indirecta, posiblemente a través de la modulación de la síntesis de citocinas por células inmunes (por ejemplo: suprime la producción de interleucina 2).

Sobre la formación ósea actúa en forma compleja, dado que tiene una gran variedad de acciones, como la de estimular directamente a las células osteoblásticas

(aumenta la síntesis de osteocalcina), aumentar la unión de IGF-1 a su receptor osteoblástico o aumentar la síntesis de proteínas ligadoras de IGF. Se relaciona estrechamente con la PTH, ya que coactúa con ella sobre las células óseas y tubulares renales y suprime su síntesis por acción directa sobre las glándulas paratiroides e indirectamente al aumentar la calcemia. Interactúa con receptores específicos, que son proteínas nucleares que pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales esteroideos; al unirse se generan cambios conformacionales que determinan la unión del complejo al ADN.

De más está decir que es una hormona esencial para el crecimiento normal y una mineralización ósea adecuada; su déficit genera raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

4) INSULINA

La insulina es un polipéptido sintetizado por las células β del páncreas, está involucrado prioritariamente en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Estimula considerablemente la síntesis de matriz ósea y de cartílago, convirtiéndose así en uno de los principales responsables del crecimiento y la mineralización ósea adecuados. Gran parte de sus efectos son debidos a una acción directa, pero algunos estarían mediados por el IGF-1, y aparecerían principalmente por estímulo de los osteoblastos diferenciados más que por un aumento de la replicación de estas células. Cabe destacar que el IGF-1 tendría cierto efecto estimulador sobre el proceso de replicación de las células formadoras de matriz.³⁹

5) HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento es un polipéptido pituitario que no posee efecto directo sobre la resorción y tiene poca repercusión sobre la formación ósea, dado que induce un incremento modesto en la producción de IGF-1. Cabe destacar que a pesar de esto es una hormona necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea apropiada. Por otra parte, se considera que aumenta la producción de 1-25 dihidroxivitamina D, con lo cual incrementa la absorción intestinal de calcio.

6) CORTISOL

Sus efectos sobre la resorción ósea son muy variables; si se consideran in vivo, producen un incremento de ella, posiblemente porque disminuye la absorción intestinal de calcio, lo cual lleva a un incremento secundario de PTH. Este efecto podría ser por acción directa sobre el endotelio intestinal, o indirectamente por las variaciones que genera sobre los niveles circulantes de PTH y vitamina D.

Sobre la formación ósea, su acción es más compleja, ya que si bien favorece la diferenciación de las células de la línea osteoblástica, por otra parte también disminuye la replicación de las células óseas, altera los genes involucrados en la función osteoblástica, disminuye la expresión del colágeno de tipo 1, inhibe la síntesis de IGF-1 y de los receptores de IGF-2 y la expresión de proteínas fijadoras de IGF. Además altera la unión del TGF- β a sus receptores, lo cual inhibe sus acciones sobre la replicación de las células óseas y sobre la síntesis de colágeno.

En dosis farmacológicas, los corticoides se asocian generalmente con osteoporosis porque alteran la función osteoblástica y disminuyen la formación ósea. En nuestro caso de rutina antes de la cirugía implantológica se da un frasco ampolla de dexametasona intramuscular. El objetivo del glucocorticoide es actuar como antiinflamatorio inhibiendo las fosfolipasas y con ello la aparición del ácido araquidónico y el resto de la cascada. Fundamentalmente las membranas celulares

de nuestro terreno implantológico (epitelio, corion, periostio y hueso) contienen fosfolípidos sobre ellas actúan las fosfolipasas originando al ácido araquidónico. Cuando éste es atacado por las ciclooxigenasas se producen las prostaglandinas que son mediadores químicos con propiedades de vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, quimiotactismo y síntomas clínicos de dolor y fiebre.⁴⁰

7) ESTEROIDES SEXUALES

Tanto los estrógenos como los andrógenos tienen gran importancia en la maduración ósea. Actúan principalmente en forma indirecta, ya que los estrógenos inhiben la síntesis de interleucinas 1 y 6 y de esta manera inhiben la resorción ósea. Es por esto que estas hormonas se consideran fundamentales para la prevención de la pérdida ósea, ya que su déficit se asocia con un incremento en el número de los sitios de activación con profundización de las cavidades de resorción.

Ejercen una acción opositora sobre los efectos periféricos de la PTH, aumentan la síntesis y la secreción de calcitonina y de 1,25 dihidroxivitamina D e incrementan la absorción intestinal de calcio, pero no se considera que estos efectos sean significativos con respecto a su acción antirresortiva. Existen receptores para estrógenos en las células osteoclasticas, en las osteoblasticas y en las intestinales.

A nivel osteoblastico, aumentan la expresión del IGF-1 y del TGF- β , lo que también contribuiría a inhibir la resorción ósea.

Por su parte los andrógenos afectarían la resorción ósea de manera semejante a la de los estrógenos, aunque se les atribuye un efecto anabólico mayor.

8) HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son necesarias para el crecimiento y desarrollo óseos, actúan sobre todo en la síntesis del cartílago, posiblemente en cooperación con el IGF-1. En contraste, a altas concentraciones, estas hormonas no estimulan la síntesis de matriz ósea o la replicación celular, sino que incrementan la resorción ósea, aparentemente por estímulo osteoclastico directo. El efecto tiene implicaciones clínicas, ya que los pacientes hipertiroideos o con tratamiento supresor crónico pueden desarrollar osteoporosis.³⁹

9) AMILINA

Sintetizada por las células β pancreáticas, y posiblemente involucrada en la génesis de diabetes mellitus de tipo 2, a la amilina se le ha adjudicado una acción inhibitoria sobre los osteoclastos aislados, pero su papel desde el punto de vista fisiológico todavía debe ser determinado.

11.B. FACTORES LOCALES DE REGULACION³⁹

El hueso es una fuente importante de factores de crecimiento o agentes mitógenos; estos agentes han alcanzado un protagonismo notorio, dado que cumplen un papel fundamental en la regulación de los procesos de formación y resorción óseas, diferenciación y proliferación celular. Algunos son producto de las células esqueléticas, pero otros son sintetizados por células estromales, inmunes o del sistema hemático, y son liberadas al microambiente óseo. Los más importantes son los siguientes:

1) FACTORES DE CRECIMIENTO INSULÍNICO

Familia de polipéptidos, de los cuales se han identificado dos tipos, el I o somatomedina C (IGF-I) y el II (IGFII). Son sintetizados por múltiples tejidos (incluido el hueso) y están presentes en la circulación.

Actúan como “reguladores locales” del metabolismo celular.

El sitio principal de producción a nivel sistémico de IGF-I, es el hígado y se halla bajo la regulación de la hormona de crecimiento. En cambio a nivel local, su síntesis está regulada por la interacción de distintas hormonas (varían según el tejido involucrado) y se considera prioritaria para la regulación de funciones titulares específicas. Estos factores de crecimiento insulínico circulan unidos a unas proteínas transformadoras o ligadoras (IGFBP).

En seres humanos, las infusiones cortas de IGF-I tienen un efecto anabólico con incremento de formación ósea.

La actividad física aumenta la expresión de ARN mensajero de IGF-I a nivel muscular, lo que induce un incremento de la masa muscular. Este sería otro de los factores implicados en el incremento de la masa ósea atribuida a los factores de crecimiento.

En cuanto a las proteínas ligadoras de los factores de crecimiento (IGFBP), se sintetizan en las células óseas al igual que en otros tejidos productores de factores de crecimiento. Existen seis tipos (nomenclados del 1 al 6). Se considera que contribuyen a prolongar la vida media de estos factores, a neutralizar o incrementar sus acciones biológicas y a transportarlos hasta las células blanco. De ellas la IGFBP-3 es la más abundante, regulada por la hormona de crecimiento y es la encargada de transportar la mayor cantidad de IGF I y II. La IGFBP-4 tiene acción inhibitoria sobre las células óseas. La IGFBP-5 estimula el crecimiento y la diferenciación de las células óseas y potencia el IGFI o la IGFBP-1. Ésta es regulada por la insulina e interviene en la contra-regulación de la glucemia. En general se encuentran bajo el control de los IGF I y II. Son degradadas por proteasas específicas y no específicas derivadas de las células óseas y bajo control hormonal.

Además de estas proteínas, estos factores interactúan con la β_2 -microglobulina, la cual aumenta la afinidad de los factores a sus receptores, actuando sinérgicamente sobre los efectos osteoblásticos.

2) FACTORES DE CRECIMIENTO Y TRANSFORMACIÓN

Estos factores son polipéptidos aislados de distintos tejidos, incluido el hueso y células neoplásicas, conocidos por sus múltiples efectos sobre la relación del metabolismo celular.

Actualmente se consideran una familia de polipéptidos, de la cual se han identificado por lo menos tres miembros; los dos más importantes son el tipo α (TGF- α) y el tipo β (TGF- β). El TGF- β , a su vez tiene distintas isoformas, pero a nivel óseo los más importantes son β_1 y β_2 . Tienen una acción biológica similar: modulan la síntesis de matriz ósea por distintos mecanismos, que incluyen un incremento en el número de células capaces de expresar el fenotipo osteoblástico, o la estimulación directa de la función del osteoblasto diferenciado. También disminuyen la resorción ósea, probablemente al inducir apoptosis del osteoclasto. El TGF- α tendría un papel importante en la hipercalcemia que acompaña a los procesos tumorales. El control genético de la expresión de los tres tipos de TGF está determinado por distintos genes y es por ello que intervienen distintos factores locales y hormonales en la síntesis de cada uno. Se liberan en forma inactiva como un gran precursor unido a

una proteína ligadora, para luego sufrir un clivaje proteolítico que determina su activación biológica. Las hormonas que inducen la resorción ósea, como la PTH, incrementan la liberación y activación del TGF- β a nivel óseo. Estos factores se unen a receptores transductores de señal (receptores de tipos I y II) y otros que no lo son (receptores de tipo III). Por otra parte, interactúan con otros factores de crecimiento (por ejemplo, el PDGF o el FGF) y regulan su síntesis o su unión a proteínas transportadoras; de esta manera influyen sobre sus efectos biológicos.

No se descarta su protagonismo como agentes sistémicos, dado que son liberados a nivel plaquetario durante el proceso de agregación, y así tal vez intervienen en la cicatrización de heridas y en la reparación de fracturas.

3) FACTORES DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO

También son conocidos como factores de crecimiento ligadores de heparina de tipos 1 y 2, actualmente estos polipéptidos se dividen en ácidos (FGFa) o básicos (FGFb). Inicialmente se obtuvieron a partir de tejido cerebral, ya han sido aislados de distintos tejidos, incluidos el óseo y neoplásicos.

Tienen propiedades angiogénicas (actúan sobre la quimiotaxis y la replicación de células endoteliales), por lo que se considera que participarían en los procesos de neovascularización y en la reparación de heridas. A nivel óseo, por su acción mitogénica, ambos estimulan la replicación células e incrementan la síntesis de colágeno óseo; el básico es el más potente. Sus efectos dependen del aumento en el número de células sintetizadoras y no de un verdadero estímulo directo del osteoblasto diferenciado. Su acción ósea y angiogénica sugieren un papel de importancia en la reparación ósea, sobre todo teniendo en cuenta que su liberación aumenta después del daño celular. Ninguno de los dos FGF actúa sobre la resorción ósea pero el básico aumenta la expresión de MMP-13, lo cual indica una participación en la degradación del colágeno.

La administración sistémica de FGF básico genera un aumento de preosteoblastos, seguido de un incremento en el reclutamiento de osteoblastos, y por ende de una mayor formación de hueso. Sus funciones específicas en la fisiología ósea aún se deben determinar con mayor exactitud.

4) FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)

El PDGF inicialmente fue aislado de las plaquetas y se consideró fundamental en el proceso de cicatrización, más tarde se descubrió que este polipéptido se sintetiza en distintos tejidos normales y tumorales y que posee efectos importantes en la regulación del crecimiento tisular.

Puede existir como homodímeros (AA ó BB) o como heterodímero (AB); los tres comparten secuencia de aminoácidos y actividad biológica. El AB y el BB son los de mayor concentración en la circulación, pero este último es el que posee mayor actividad. El BB tendría principalmente un efecto sistémico y estaría relacionado con los procesos neoplásicos. El homodímero AA, en cambio, tiene principalmente una acción local y es el que se libera en mayor concentración a nivel óseo. Tienen acciones semejantes a las de los FGF; estimulan la replicación de las células óseas y de esta manera aumentan la síntesis del colágeno. Pero, en contrapartida no estimula la función de los osteoblastos diferenciados e inhiben la aposición mineral.

El PDGF-BB estimula la resorción ósea al incrementar el número de osteoclastos e inducir la expresión de MMP-13 en los osteoblastos.

En la regulación de la expresión de estos factores intervienen el TGF- β , el TNF- α , el FGFa y la interleucina 1. No tienen proteínas transportadoras específicas,

pero sí dos tipos de receptores, a través de los cuales se regula su actividad. El PDGF-AA sería uno de los mediadores de los efectos de la interleucina 1 en la replicación de las células.

5) OTRAS CITOCINAS

Algunas citocinas con acción en el sistema inmune también actúan sobre las células óseas, aparentemente de manera directa ya que derivan de las células de la médula ósea, de las células estromales y de los propios osteoblastos.

Entre las más trascendentes desde el punto de vista óseo están las interleucinas (IL)1, 4, 6 y 11, los factores estimuladores de colonias de macrófagos (CSF-M) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF α).

Principalmente estimulan la resorción ósea al incrementar el reclutamiento de osteoclastos. La IL-1 tiene importancia en el mecanismo de hipercalcemia y en ciertos casos de osteoporosis; además de estimular la síntesis de IL-6, que desempeña un papel importante en la osteoporosis postmenopáusia.

Los estrógenos, de reconocida acción antiresortiva, inhiben la síntesis de ambas interleucinas. El TNF- α posee acciones citolíticas, citostáticas y antivirales, además de estimular la resorción ósea y la replicación celular. Los CSF-M intervienen en la maduración de los osteoclastos.

6) ÓXIDO NÍTRICO (NO)

El NO, es un radical libre con funciones importantes en distintos procesos biológicos, es bien conocido por su potente acción vasodilatadora.

Es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), la cual posee tres isoformas (endotelial, neuronal e inducible). Sobre la resorción ósea tendría un efecto bifásico; según las concentraciones a las que se encuentre, puede estimularla o inhibirla. Actuaría aumentando la concentración de guanidil monofosfato cíclico (GMPC) intracelular por activación de la guanilato ciclasa, pero se postula que también actuaría por mecanismos independientes.

Su síntesis está regulada por distintas citocinas como la IL-1, el TNF, el interferón γ , entre otras. Por este motivo se lo considera un posible mediador de los efectos óseos de las citocinas.

Entre las variadas funciones que se le atribuyen al NO figuran la estimulación de la actividad de la α_1 -hidroxilasa y la participación en la respuesta ósea a los estímulos mecánicos (se detectó liberación de óxido nítrico en osteocitos sometidos a incrementos de presión hidrostática).⁷

7) PROTEÍNA MORFOGÉNICA DEL HUESO (BMP)⁴⁰

Esta biomolécula ha demostrado poseer actividad mitógena estimulando la división celular in vitro: éste es un evento importante en la osteoinducción, para que pueda ser alcanzada una densidad celular mínima capaz de asegurar la osteogénesis.

8) FACTOR DE CRECIMIENTO ESQUELÉTICO (SGF)

En la matriz ósea, el SGF está asociado con una proteína de enlace y, si bien solo está en capacidad de unirse a la hidroxiapatita, el complejo SGF-proteína constituye un enlace mucho más estable. El SGF parece aumentar la tasa de formación ósea, actuando tanto sobre el número de células como sobre su actividad,

favoreciendo la incorporación de prolina en el colágeno y aumentando la acumulación del contenido de fosfatasa alcalina.

9) FACTOR DE CRECIMIENTO CATIONICO DERIVADO DEL CARTILAGO (CDGF)

Esta biomolécula favorece la formación de tejido de granulación y de colágeno desempeñando entonces un rol importante en la angiogénesis y en la infiltración fibroblástica, sucesos fundamentales durante los procesos reparadores.

12. Consideraciones clínico – biológicas sobre la adaptación ósea²

El hueso es un tejido dinámico que se adapta continuamente durante toda la vida. Esta adaptación es un complejo de procesos, tanto demoledor como constructivo, finalizados antes de la sustitución del hueso primario de fibras entretejidas, con hueso secundario de estructura lamelar, y después de responder a las modificaciones morfológicas y dimensionales de los huesos durante el crecimiento corporal. La continua adaptación a las modificaciones mecánicas prosigue hasta la muerte, realizando continuos cambios en la forma y en la arquitectura de los huesos. Así demuestran una aguda plasticidad biológica.

La posibilidad del esqueleto para equilibrarse con las fuerzas externas es alcanzada y mantenida gracias a la capacidad de adaptación del tejido óseo, sea como respuesta a los requerimientos funcionales o bien a los mecánicos.

La morfología del esqueleto representa, entonces, el más adecuado compromiso entre las inferencias externas (cargas mecánicas), las respuestas de origen estructural (masa ósea y forma de los elementos esqueléticos) y el equilibrio metabólico logrado en función de una economía tisular finalizado con la mayor ventaja. El concepto de adaptación de la estructura ósea a las condiciones mecánicas funcionales fue expresado por la ley de transformación del hueso de Wolf (1892), según la cual el esqueleto es formado para resistir a las cargas mecánicas a la cual es sometido. La forma de los huesos, o de sus porciones, depende entonces, estrechamente del tipo y de la intensidad de las fuerzas mecánicas que, localmente o más extensamente, gravan sobre los mismos.

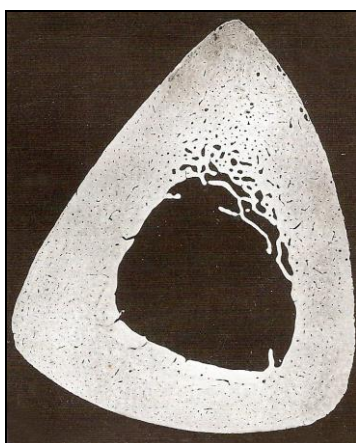


Fig. 45 **Microrradiografía de una sección centrodiafisaria de la tibia de un joven de 21 años**². El hueso cortical luce compacto y carente de porosidad. El espesor de la cortical está en relación con la necesidad mecánica funcional de un estado metabólico equilibrado.

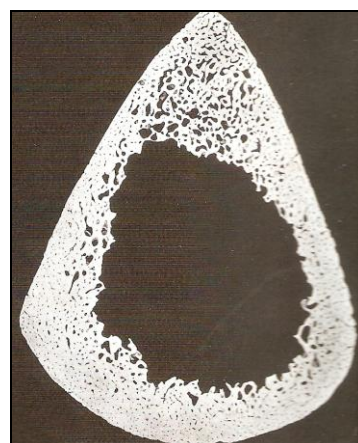


Fig. 46. **Microrradiografía de una sección centrodiafisaria de tibia de un anciano de 81 años**². Nótase que no solo ha habido un fuerte incremento de la porosidad sino también como, de igual forma se reduce el espesor de la cortical. Esta situación se verifica como respuesta a las exigencias de tipo mecánico y a las respuestas de tipo metabólico.

Con el envejecimiento, a pesar de reducirse la eficiencia de los procesos de adaptación, el subestrato mineralizado mantiene, de cualquier forma, la capacidad de responder a las cargas mecánicas, tal como se demostró en las variaciones que sufre la cortical de los huesos largos de los ancianos. Para compensar la marcada pérdida de tejido óseo que se verifica en la edad avanzada, los huesos largos incrementan el diámetro externo (y como consecuencia el canal medular) con el fin de distribuir sobre un círculo de mayores dimensiones las fuerzas gravitacionales (Fig. 47). Un mayor aumento de la fragilidad ósea en la osteopenia senil es imputado, por otra parte, a los fenómenos presentes en importantes descompensaciones metabólicas como la osteoporosis post-menopáusica de la mujer, o la fuerte reducción de las cargas mecánicas, por una escasa utilización del aparato locomotor, en los ancianos.

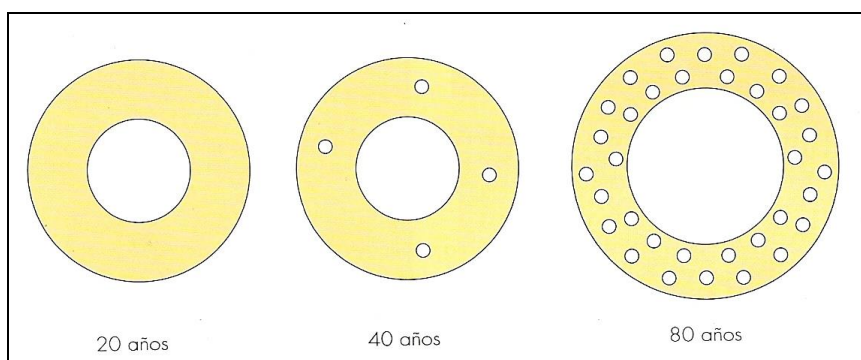


Fig. 47. **Modificaciones de la porosidad de la diáfisis de un hueso largo, en relación al envejecimiento**². El esquema destaca que con el incremento de la porosidad de las corticales y la erosión de la superficie endosteal, se verifica un aumento del diámetro del segmento y la elongación del canal medular.

Una conducta análoga sucede ante la inmovilización de un hueso por un yeso o por un prolongado sedentarismo, produciéndose efectos deletéreos favoreciendo la prevalencia de la actividad erosiva con movilización de minerales y disminución de la masa esquelética. Estas situaciones hacen constante referencia a un ambiente caracterizado por la presencia de fuerzas de tipo gravitatorio. Así, los procesos osteogénicos son regidos a través del sinergismo de múltiples factores anatómico-funcionales, locales y generales, generados por estímulos intrínsecos y extrínsecos adecuados.

13. Adaptación ósea e influencias biofísicas²

Numerosos investigadores han hipotetizado que los estímulos mecánicos podrían modificar la adaptación del tejido óseo a través de señales de tipo bioeléctrico. Posteriormente otros sostuvieron que la correlación entre la deformación mecánica y la actividad eléctrica es debida a potenciales de flujo. Los potenciales de flujo tienen lugar cuando líquidos ionizados son incentivados para fluir a través de canales en un sólido que posea cargas de superficie.

Binderman y colab (1985) han tratado de explicar la conducta de células conjuntivas sometidas a estímulos mecánicos y eléctricos. Según los autores, una estimulación eléctrica, a la par de una deformación mecánica que actúa sobre las células mesenquimatosas, puede activar la producción de prostaglandina E₂ que a su vez, induce a un aumento de la actividad metabólica celular.

Aún hoy en día, no existe una clara demostración de un posible control de las actividades celulares a través de influencias de tipo biofísico, si bien no se debe excluir el hecho que los fenómenos eléctricos puedan actuar como epifenómenos².

14. Aspectos dinámicos de la arquitectura y la estructura óseas²

Las arquitecturas del tejido óseo se constituyen a continuación de fenómenos de demolición y de formación que, durante el transcurso de la vida, adoptan continuamente las estructuras óseas a las distintas condiciones mecánicas.

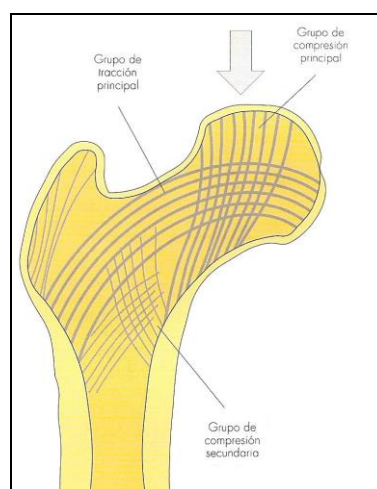
En los huesos es posible destacar porciones organizadas de forma tal que las cargas sean dirigidas de acuerdo a trayectorias precisas. El hueso no responde solo cualitativamente, sino que adopta su morfología a las variaciones cuantitativas de las cargas.

Cuando, por ejemplo, una carga cambia de intensidad, las unidades funcionales celulares producen engrosamiento o adelgazamiento de las estructuras portantes, para adecuar la resistencia de las formaciones óseas a la intensidad de la fuerza.

Ya Wolf en 1884, retomando los estudios definidos como guías de Culmann (1866) sobre el carácter trayectorial de la arquitectura esponjosa, sostenía que ésta se adapta funcionalmente cuando cambia el tipo de carga. Pero sólo Pauwels (1965) puede explicar el significado de la orientación y la adaptación de la estructura esponjosa.

El factor determinante de la orientación de las trabéculas del hueso esponjoso está constituido por las fuerzas presoras y de tracción. El hueso esponjoso representa una estructura resistente a las cargas estáticas, recibe exclusivamente cargas con este tipo de estímulos y se forma en ausencia de fuerzas curvadas. Sus elementos estructurales se disponen, necesariamente, en relación a la carga eficaz siempre y cuando actúe por un período de tiempo largo. La disposición especial de las trabéculas de un segmento esquelético reproduce el transcurso de las trayectorias seguidas por las cargas al atravesar las porciones óseas; de la disposición trayectorial del hueso esponjoso es posible deducir el desarrollo de las fuerzas que la han determinado.

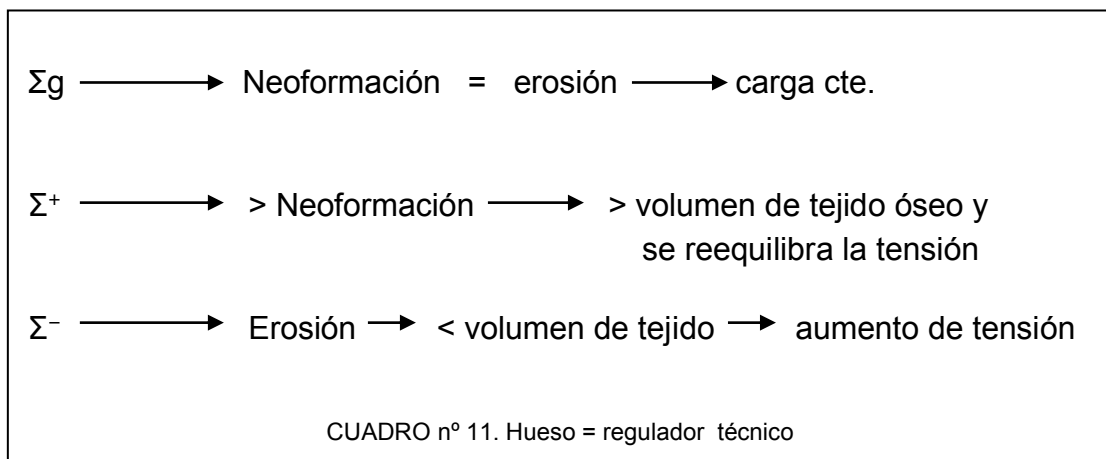
Fig. 48. **Trayectorias trabeculares en la epifisis proximal del fémur**². Disposición espacial de los principales grupos de trabéculas en relación a las fuerzas de tracción y de compresión que actúan sobre la cabeza y el cuello del segmento esquelético.



Las trabéculas óseas se disponen siempre con el eje orientado paralelamente al vector de la fuerza que lo estimula. Cuando, con respecto a una precedente orientación de una trabécula, la dirección de las cargas cambia, la trabécula ósea se torna más gruesa por aposición de un nuevo tejido. De acuerdo con la hipótesis de

Pauwels, en este proceso de transformación, las extremidades de las trabéculas se tornan muy alargadas, ya que en esta ubicación es mayor el empuje que produce la curvatura. La inclinación del eje mayor de la trabécula conlleva, inicialmente, solo a una disposición paralela de la misma con la del vector de la nueva fuerza. Por otra parte, la reconstitución del espesor inicial de la trabécula, originalmente más delgado, procede del centro a la extremidad, sólo al finalizar el proceso.

Entonces, el hueso puede ser comparado con un regulador técnico. El principal factor es la magnitud de la tensión, expresada como fuerza de carga por unidad de superficie, que debe permanecer por debajo de un determinado valor umbral (Σ_g). Cuando la tensión supera determinado valor (Σ^+), la deformación elástica de la sustancia fundamental y de las células contenidas en la misma favorece la neodeposición osteoblástica más que la erosión y, se produce un incremento del tejido óseo que reequilibra la tensión incrementada. Por el contrario, si la carga disminuye por debajo del valor umbral (Σ^-), se produce una disminución de la deformación elástica del tejido activando la erosión osteoclástica e inhibiendo la deposición osteoblástica, con un consecuente decremento del tejido óseo que conlleva a un nuevo aumento de la tensión. Si la fuerza deformante permanece equilibrada (Σ_g), la neoformación de tejido óseo iguala a su erosión con un consecuente mantenimiento constante de la carga.



La alternancia de aposición y erosión hace asumir a las estructuras óseas dimensiones proporcionadas al valor umbral, cada vez que la carga permanece constante. Según la teoría de la neutralización flexural, los fenómenos de aposición y demolición del hueso mantienen en equilibrio las estructuras de sostén. Solo si la fuerza de la carga cambia, los mismos mecanismos de regulación son activados de manera que se instaure un nuevo equilibrio, finalizado al anularse la fuerza deformante.

En cuanto a esto, es posible hipotetizar que si es modificado un volumen óseo con un sistema mecánico que penetra en el hueso gracias a una fuerza de percusión o de enroscado (cuña o tornillo), se imparte una deformación elástica al sistema. Esta deformación se produce de acuerdo a un perfil dictado por la forma del sistema que ha sido insertado, y la intensidad de la deformación disminuye alejándose del sistema mismo. Por lo tanto, existe un punto donde la deformación elástica tiene tendencia cero y el hueso comienza a resentir los estímulos fisiológicos; entonces es posible esperar que la organización ósea en el interior del campo de deformación elástica tenga características distintas con respecto al exterior de este campo.

15. Relaciones entre cargas deformantes y respuesta celular²

Frost introdujo un nuevo concepto con respecto a la respuesta adaptativa del hueso a factores mecánicos y humorales, recogidos en dos postulados en la TEORÍA DE LOS MECANOSTATOS, cuando se verifican incrementos o decrementos en las cargas deformantes, bajo la mayor o menor acción de biomoléculas regulatorias activando como respuesta biológica nuevas actividades celulares óseas.

1º Postulado: En el hueso existen sistema receptores, los mecanostatos, capaces de detectar, dentro de determinados valores umbrales definidos como set-point, las variaciones de deformación del tejido y de activar respuestas celulares adecuadas para su adaptación estructural.

2º Postulado: La sensibilidad de los mecanostatos óseos puede ser variada por la acción de sustancias difundibles, como hormonas o citoquinas, definidas como set-point altering agents.

Para la evaluación de las variables determinadas por la acción de cargas mecánicas es introducido el Strain (Σ) = magnitud física relativa a la deformación.

La aplicación de una carga adecuada sobre un cuerpo, produce en el mismo una deformación y el strain identifica la magnitud, independientemente de la geometría estructural.

Strain representa el índice de la variación de la forma, es una magnitud adimensional y expresa la relación entre la variación dimensional final y la dimensión originaria del cuerpo deformado.

$$\Sigma = \frac{\text{Dimensión final}}{\text{Dimensión inicial}}$$

En el caso del hueso, más que el Strain, como unidad de referencia es utilizado el submúltiplo microstrain ($\mu\Sigma$) que equivale a $10^{-6} \Sigma$, es decir a 10^{-6} mm/mm.

16. Deformación y adaptación ósea²

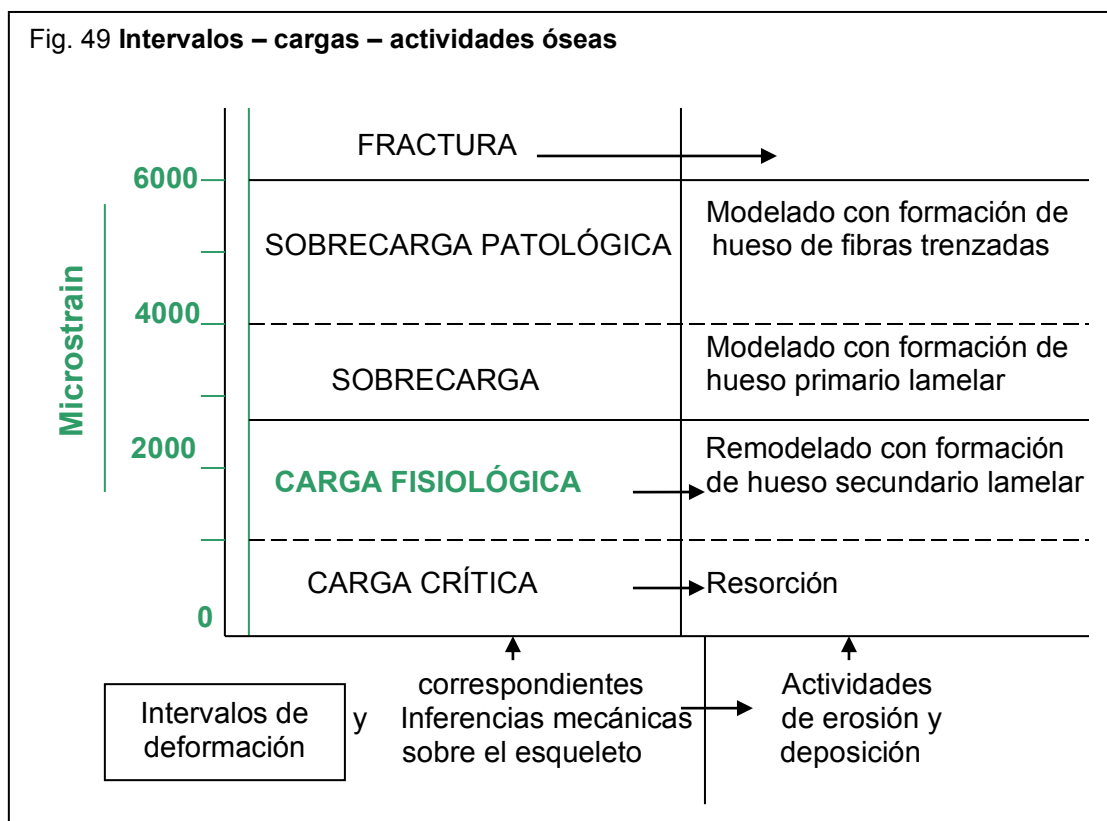
De acuerdo con la teoría de los mecanostatos de Frost existe un rango de valores de deformaciones identificadas como zona de carga fisiológica. Aquí las deformaciones están en equilibrio con la resistencia de las estructuras portantes existentes. Corresponde a un intervalo delimitado por un valor de set point inferior, de aproximadamente $200\mu\Sigma$ y no superior de $2500\mu\Sigma$. Con cargas que producen deformaciones comprendidas en este intervalo, no se modifica la masa ósea, el tejido está sujeto a un turnover normal a través de la remodelación. Este intervalo de $200 - 2500\mu\Sigma$ corresponde a los strain que se producen con cargas de solo compresión, mientras que un intervalo de $50 - 1500\mu\Sigma$ se refiere a las cargas de tracción.

La zona de carga fisiológica corresponde a un intervalo de deformaciones dentro de las cuales el reclutamiento celular se realiza en forma regular y coordinada. Por lo tanto el tejido está en capacidad de mejorar las características de resistencia y de vascularización con modificaciones estructurales. En este intervalo el hueso secundario lamelar sustituye al hueso pre-existente, inadecuado a responder a las nuevas exigencias mecánicas o metabólicas.

En la zona de carga crítica, se producen cargas de escasa magnitud que producen deformaciones con valores inferiores a 50 - 200 $\mu\Sigma$. Las estructuras esqueléticas son poco económicas, para reobtener la magnitud de carga por unidad de superficie, de manera que las deformaciones entren en la zona de carga fisiológica.

Otras entran en la zona de sobrecarga, aquí las cargas producen deformaciones con valores superiores a 2500 $\mu\Sigma$ y hasta 4000 $\mu\Sigma$. El elevado grado de deformación inducido en el tejido es capaz de estimular al hueso para un aumento de la masa y así proveer a la disminución de las fuerzas por unidad de superficie. En este intervalo de deformaciones, las condiciones son capaces de permitir un reclutamiento ordenado de las células osteogénicas. El hueso neoformado será siempre un tejido de disposición lamelar pero por modelado apositivo y no por remodelado estructural. El modelado apositivo se refiere a la constitución de hueso primario o de adición a través de una sola fase de deposición.

La zona de sobrecarga patológica comprende un intervalo de deformaciones entre 4000 y 6000 $\mu\Sigma$. Por encima de este umbral la magnitud de la deformación es capaz de inducir la fractura de la porción ósea. En la zona de sobrecarga patológica entre 4000 y 6000 $\mu\Sigma$ las estructuras portantes del hueso conviven con dificultad y su adecuación morfoestructural debe ser rápida. De acuerdo con la hipótesis de Frost, el hueso de fibras trenzadas pareciera ser el único tejido capaz de garantizar un aporte óseo adecuado; esta variedad tisular es la más adecuada para robustecer las estructuras existentes en tiempos suficientemente breves para contrarrestar la magnitud de la sobrecarga.



17. Mecanorreceptores y quimiorreceptores²

Las células de la línea osteogénica (células del estroma, osteoblastos, osteoclastos y células de revestimiento) constituyen una red citoplasmática continua

que desde los osteocitos se extiende hasta las células endoteliales de los capilares hemáticos. Además estas células están en conexión con los osteoblastos o con las células de revestimiento del hueso, en relación con el estado de deposición o, respectivamente con el estado de reposo del tejido. Estas conexiones son en parte realizadas por gap-junction que permiten la transmisión directa de moléculas y también, de señales eléctricas entre las células para la modulación de su actividad.

Las células de la línea osteogénica, por lo tanto, instauran un *sincitio funcional*, gracias al cual las señales de naturaleza eléctrica o biomolecular pueden ser propagadas. Se hipotetiza que la transmisión de señales es ejercida gracias a dos mecanismos complementarios: la propagación por contacto (Wiring Transmission, WT) por medio del gap-junction del sistema de unión dendrítico, y la propagación por difusión de biomoléculas (Volumen – Transmission, VT) como las hormonas, citoquinas y factores de crecimiento provenientes de los fluidos intersticiales que difunden a través de la red laguno-canalicular.

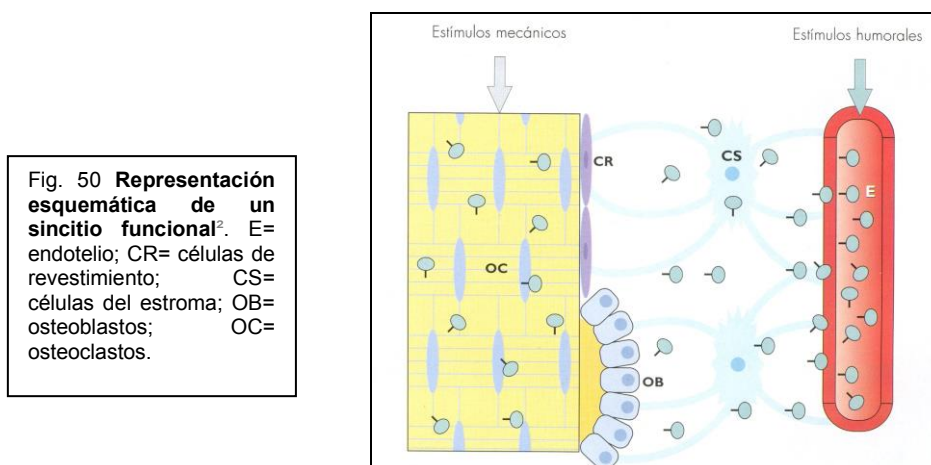


Fig. 50 Representación esquemática de un sincitio funcional². E= endotelio; CR= células de revestimiento; CS= células del estroma; OB= osteoblastos; OC= osteoclastos.

La transmisión por difusión corresponde a la vía endócrina, parácrina y autócrina por medio de la cual las biomoléculas regulatorias tienen forma de alcanzar a las células del hueso. Este sistema, involucrado en la difusión de estímulos de naturaleza hormonal, pareciera estar implicado, no sólo en el control de extensas regiones del esqueleto, sino en su globalidad.

La transmisión por contacto, que se inspira en los esquemas de transmisión similar – neuronal pareciera participar en la modulación local de las células óseas en relación a cargas de naturaleza mecánica.

La posición de los elementos celulares del sincitio pareciera estar de acuerdo a la dirección del flujo de transmisión. Los osteocitos, puesto que residen en la matriz ósea, son los primeros en percibir las deformaciones inducidas por las cargas mecánicas. En la parte opuesta, las células del estroma, en estrecha relación con los capilares, son activadas por estímulos de naturaleza hormonal, propagados mediante el torrente hemático. Los osteocitos, los osteoblastos y las células del estroma, es decir, los elementos que constituyen el sincitio funcional, pertenecen a la misma línea osteogénica y representan el blanco celular sobre el cual actúan las influencias sistémicas; todas estas células poseen los receptores tanto para la parathormona como para los estrógenos.

La inferencia contemporánea de los estímulos mecánicos y de los humorales sobre las actividades de las células mismas, permite un mejor control en la activación y modulación de las actividades osteoclásticas y osteoblásticas.

El sincitio funcional de la línea osteogénica, propuesta por Marotti, representa actualmente el sistema por el cual es conducido el control de las señales y están en capacidad, en cada momento, de tomar informes los distintos tipos de señales, provenientes tanto de los mecanorreceptores como de los quimiorreceptores óseos, actuando, de esta forma, en el mantenimiento de la homeostasis esquelética y mineral.

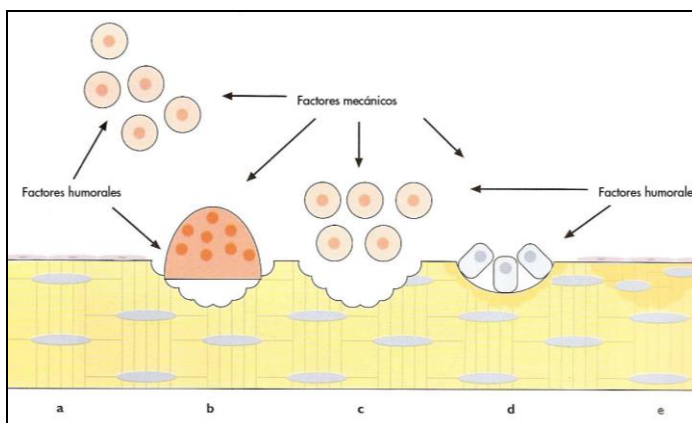
18. Secuencias de coordinación celular en el Remodelado Óseo²

El remodelado óseo o estructural es una cascada de eventos que se suceden ordenadamente y conduce, antes que nada, a la formación de una cavidad de erosión en el hueso preexistente y, sucesivamente, a su relleno con nuevo hueso. Los elementos celulares que intervienen en este proceso son, en una primera etapa, los osteoclastos y sucesivamente los osteoblastos. Estas células forman grupos funcionales, que operan en forma coordinada y cuyo sincronismo es definido como *acoplamiento*.

El remodelado prevé tres fases secuenciales:

1. Resorción
2. Inversión
3. Deposición

Fig. 51 **Remodelación ósea**². El esquema representa la remodelación estructural: a) estado de reposo del hueso preexistente; b) resorción: los osteoclastos formados por fusión en el sincitio de los precursores, alcanzan la superficie ósea y la degradan; c) inversión al finalizar la erosión existe un cambio de la población celular: desaparecen los osteoclastos y aparecen los osteoblastos. La sincronización de este evento definida como acoplamiento es regulada por los mecanorreceptores; d) deposición: los osteoblastos formados por precursores estaminales del estroma sintetizan nuevo hueso que llena las cavidades precedentemente producidas por los osteoclastos; e) retorno al estado de reposo del nuevo tejido óseo.



19. Modulación de la actividad del Remodelado Óseo

Durante la erosión osteoclástica (1º fase de remodelado), las cargas que gravan sobre el segmento óseo se reparten sobre una masa de tejido, que gradualmente disminuye en la medida que la cavidad se alarga. Las deformaciones del hueso que rodea la cavidad de erosión, se incrementan notablemente y cuando superan el valor del set-point superior ($> 2500\mu\Sigma$) los osteocitos son activados, quienes a su vez activan el proceso de inversión (2º fase). Durante esta fase los osteocitos bloquean la actividad de los osteoclastos con un mecanismo aún por definir y, por ende, inducen la diferenciación de los osteoblastos de sus precursores (elementos del estroma con potencialidad osteogénica). Posteriormente sigue la deposición (3º fase) incrementando la masa de tejido óseo y finaliza cuando las deformaciones, entrando en el intervalo fisiológico de los set point ($< 2500\mu\Sigma$), cesan de ser activos en comparación con los osteocitos, induciendo su desactivación.

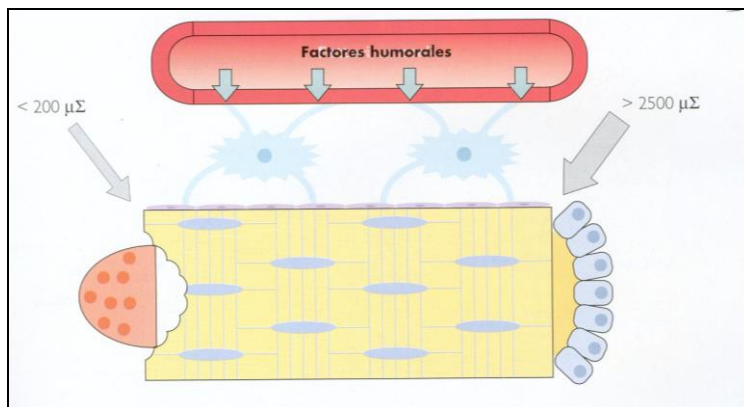


Fig. 52 **Actividades sistémicas y mecánicas sobre la homeostasis esquelética**². El esquema destaca cómo los factores humorales, en unión con la cesión de cargas (con deformaciones inferiores a $200\mu\Sigma$), después de la activación de todo el sincitio funcional, pueden inducir una actividad de erosión osteoblástica en un segmento óseo. Por el contrario el incremento de las cargas (con deformaciones superiores a $2500\mu\Sigma$), en asociación con la liberación de los metabolitos conducidos por el sistema vascular, estimula los osteoblastos a deponer nuevo tejido.

20. Control de la trayectoria de la actividad celular²

La dirección de propagación de la erosión y de deposición siguen las dos teorías del control mecánico de la actividad celular propuestas por Frost: la teoría de neutralización flexural y la de los mecanostatos.

En los huesos largos las estructuras osteónicas siguen trayectorias preferentemente helicoidales, mientras que en las trabéculas óseas las mismas proceden según el eje longitudinal de las mismas. Esto demuestra cómo los osteones son unidades estructurales constituidas en armonía con las necesidades mecánicas y metabólicas de la porción ósea específica.

Las cavidades alargadas de corte de los osteones se mueven, en efecto, en el contexto de la matriz mineralizada. Sobre las paredes de esta cavidad, como en el ápice, se forman áreas en las cuales las deformaciones están caracterizadas por cargas de tracción, mientras que en otras áreas las deformaciones se deben a cargas compresivas. En el centro del cono de corte, donde se hospedarán sucesivamente las estructuras vasculares, los gradientes de las cargas deformantes son nulas, de acuerdo con la teoría de neutralización flexural.

Según esta teoría, la distribución de las cargas genera actividades celulares diversas:

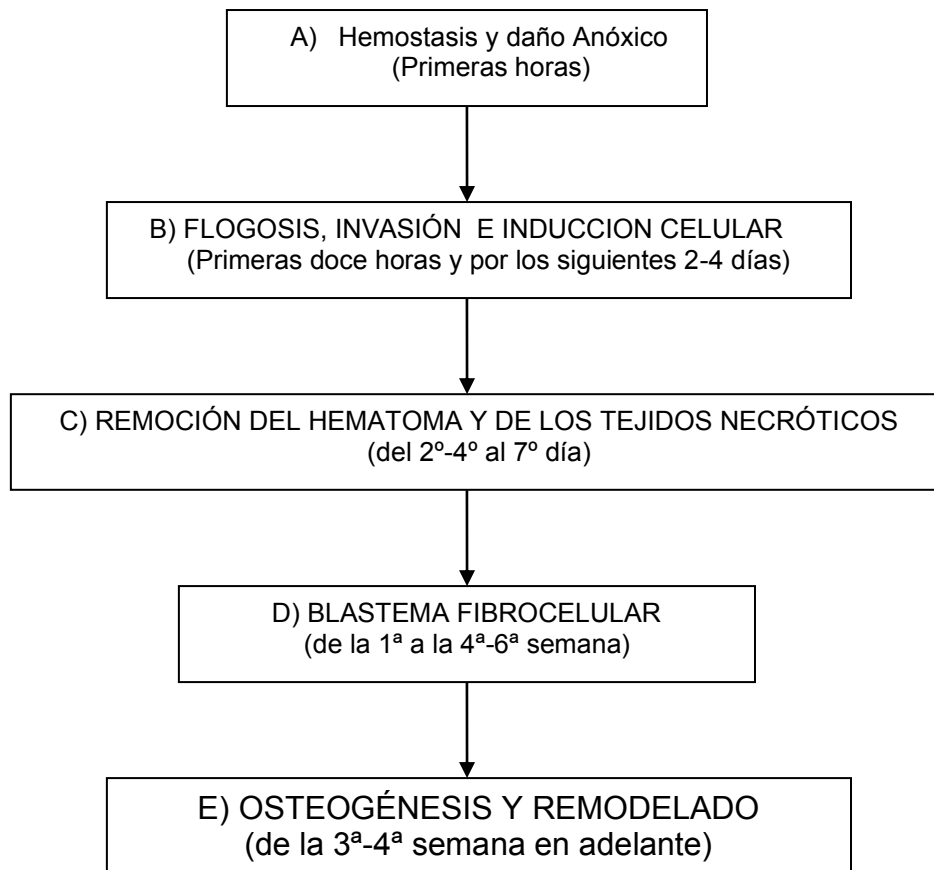
- ✓ Tensiones en el ápice del cono = actividad erosiva de los osteoclastos
- ✓ Compresiones a lo largo de las paredes del canal = organización de láminas osteoblásticas que depositan hueso nuevo.

Así los conos de corte y de relleno siguen la dirección del vector de las cargas principales que gravan sobre el segmento óseo donde los conos son producidos. Si durante la formación del canal, por erosión del hueso, el vector de carga cambia de dirección, también el cono de corte cambia su eje de progresión. Al finalizar el remodelado, los osteones tendrán el eje mayor orientado en armonía con el campo de fuerza con el que fueron generados.

21. Biología de la reconstrucción de las lesiones traumáticas²

Una vez producida una lesión en un segmento óseo, sea cual fuera la causa (traumática, quirúrgica, etc.), el organismo activa una serie de eventos biológicos que finalizan cuando el segmento óseo alcanza una configuración morfoestructural con propiedad de resistencia mecánica adecuada a las necesidades del sistema biomecánico.

La secuencia cronológica de las respuestas titulares prevé un sistema de compensación en cascada, controlado por factores locales o sistémicos, de naturaleza biohumoral o mecánica.



A) Hemostasis y daño anóxico

La lesión traumática provoca no solo la interrupción mecánica del hueso, sino también la laceración de los tejidos blandos y de las estructuras vasculares.

Después de la extravasación hemorrágica, los vasos, primordialmente capilares, son obliterados por la formación del hematoma y el flujo sanguíneo se detiene en los límites del centro de la lesión.

La interrupción de la circulación y el estancamiento hemático causan una disminución local de la pO_2 , acompañada por el aumento de la pCO_2 y una disminución del pH, provocando como consecuencia un daño anóxico de los tejidos adyacentes. El daño o alteración mecánica determina una interferencia del soporte trófico que permite el mantenimiento de la vitalidad de todos los elementos celulares del segmento esquelético afectado en especial de la población estable del hueso (los osteocitos).

La magnitud del daño anóxico y la consecuente extensión de la necrosis de los tejidos depende, además de la amplitud de la lesión, del grado de vascularización de las estructuras involucradas y, en el caso específico del hueso, de la arquitectura del área afectada. En el hueso compacto, constituido primordialmente por osteones que tienen una trayectoria de acuerdo al eje mayor del segmento esquelético, las estructuras vasculares están representadas por los vasos presentes en el interior de los canales de Havers; en este caso se tiene una baja

relación entre vasos y masa ósea. Los vasos del hueso compacto permiten la nutrición de una amplia región ósea gracias a una extensa red laguno-canalicular; por lo tanto la interrupción de estas estructuras vasculares conlleva daños inherentes que se propagan aún a notable distancia del centro de la lesión. Por el contrario, en la arquitectura esponjosa, donde la relación entre vasos y masa ósea se incrementa notablemente por el número de vasos anastomizados entre sí y que rodean pequeñas porciones de hueso, el sostén vascular es imponente y el daño metabólico será más exiguo.

B) Flogosis, invasión e inducción celular

Después de la formación del hematoma, se activa la reacción flogística, primera fase de la reparación. La vasodilatación presente en la periferia del área de la lesión, permite el ingreso en el centro de la misma de elementos celulares maduros y precursores de distinta derivación. Estos últimos, bajo la acción de estímulos humorales y biomecánicos, se diferencian en poblaciones de distinto significado funcional, responsables de las sucesivas etapas reparadoras. La reacción inflamatoria conlleva, por ende, a la invasión celular del hematoma y de los tejidos circundantes.

Elementos de la serie leucocitaria y células mesenquimatosas pluripotenciales, provenientes del estroma de sostén vascular, se activan en función de la respuesta invasora, cuyo vigor disminuye en relación a la distancia del centro de la lesión. Numerosas biomoléculas regulatorias y morfogénicas son producidas y liberadas durante esta fase, alimentando la reacción flogística y estimulando la inducción celular.

Entre estas biomoléculas se hallan:

- * Factores de crecimiento plaquetario (PDGF) factores que estimulan la coagulación y son secretados desde las vesículas de secreción de las plaquetas. Se difunden y actúan sobre células cercanas por un mecanismo de “secreción parácrina”.

Las células especialmente estimuladas son los fibroblastos, quienes poseen receptores específicos en sus membranas para recibir la señal. Al ser activadas por el PDGF, pasan la información al citoplasma y por una cascada de reacciones enzimáticas se elaboran productos que penetran en el núcleo de los mismos e inducen la replicación de su ADN y la consecuente división celular mitótica.

Por lo tanto el PDGF actúa como un potente mitógeno provocando la proliferación fibroblástica y generando también un efecto quimiotáctico para que las células acudan a la zona de la lesión.

El PDGF también activa moderadamente a los fibroblastos encendiendo los genes específicos encargados de elaborar proteínas para la síntesis de fibras colágenas fundamentales en los procesos reparativos.

- * Factores de crecimiento fibroblástico (FGF) que generan intensa proliferación de fibroblastos y un efecto quimiotáctico importante que le da la dirección a los mismos para que acudan al lugar de interés biológico.
- * Factor de crecimiento endotelio vascular encargado de estimular a las células endoteliales de los capilares más cercanos de la lesión, los que al dividirse mitóticamente provocan la formación de neocapilares que concurren a la zona de la herida.

- * Factor de crecimiento epidérmico (EGF) encargado de la estimulación de las células epiteliales como así también de la señalización proliferadora de células mesodérmicas y endoteliales.
- * Factor de crecimiento transformante β (TGF β) cuya función estaría relacionada con la división celular pero con una doble acción, a veces estimuladora y otras inhibidora. La acción estimuladora la efectúa sobre las células mesenquimáticas y la inhibidora en la reepitelización.
- * Factor de crecimiento insulínico (IGF) Posee fuerte acción mitógena y combinado con el PDGF aumenta las posibilidades de proliferación epitelial y conectiva. Según algunos trabajos, este factor potenciaría la formación ósea alrededor de los implantes, con lo que también tendría capacidad morfogéna.

Lo importante, es destacar que en general todos estos factores no actúan solos, se liberan en pequeñas cantidades y su acción desaparece rápidamente.⁴⁰

C) Remoción del hematoma y de los tejidos necróticos

Una vez detenida la hemorragia, el coágulo estabilizado es progresivamente disuelto gracias a la acción fibrinolítica de la plasmina, una enzima presente en la sangre en forma inactiva, el plasminógeno. Este último es catalizado en plasmina por la forma activa del factor Hageman (factor XIIIa) y por sustancias enzimáticas producidas por las células endoteliales de los capilares.

La fibrinólisis es también acompañada por la degradación de los tejidos necróticos, con la movilización de numerosos leucocitos. En especial los LINFOCITOS juegan un rol determinante para orquestar la actividad de las restantes células hematopoyéticas que pueblan el hematoma. GRANULOCITOS de actividad macrofágica bajo el estímulo de las linfoquinas y de las interleucinas presiden la remoción de los detritos celulares del coágulo. Linfoquinas específicas, como el factor de fusión de los macrófagos (FF) y el factor activante de los osteoclastos (OAF) liberados por los fenotipos T, inducen a los precursores de los osteoclastos para constituir agregados sincitiales que, actuando sobre los fragmentos lesionados, producen la resorción de las porciones óseas necróticas.

El grado de vascularización del segmento óseo afectado es determinante aún en esta fase. Contrariamente al hueso esponjoso, en las arquitecturas compactas los procesos reparadores son fuertemente disminuidos, no solo por la mayor dificultad para llegar al área de la lesión por parte de los elementos hematopoyéticos, sino también por el imponente daño anóxico.

D) Blastema Fibrocelular

Durante la proliferación del coágulo proliferan en forma continua botones cordonaes endoteliales originados por vasos que rodean el área de la lesión. Se forma una red vascular altamente anastomosada, que en poco tiempo reestablece la circulación hemática en el interior de la región lesionada. La neoangiogénesis y la consecuente obtención de los valores locales normales de pO₂, de CO₂ y de pH constituyen la premisa fundamental para el inicio de los procesos regenerativos.

Alrededor de las asas de los capilares neoformados comienza a desarrollarse una nueva población celular formada por elementos mesenquimatosos de tipo fibroblástico. Una sustancia intercelular con fibras colágenas comienza a rodear a los elementos celulares así en breve se constituye un tejido conjuntivo laxo con múltiples posibilidades regeneradoras denominado blastema fibrocelular.

Las células mesenquimatosas de tipo fibroblástico potencialmente pueden seguir líneas diversas como fibroblastos, condroblastos u osteoblastos. La

orientación fenotípica de estos elementos está orquestada por la acción de factores morfogénicos y de las condiciones mecánicas locales. Algunos de los factores morfogénicos como los factores de crecimiento macrofágico (MDGF) y plaquetario (PDGF), producidos por elementos del sistema hematopoyético, tienen acción inespecífica sobre la proliferación del sustrato mesenquimatoso (Fig. 53). Otros como la Proteína morfogénica del hueso (BMP), producida por los osteoblastos, almacenada en la matriz liberada durante la resorción del hueso, parecieran dirigir el destino de los elementos mesenquimatosos hacia el fenotipo osteoblástico.

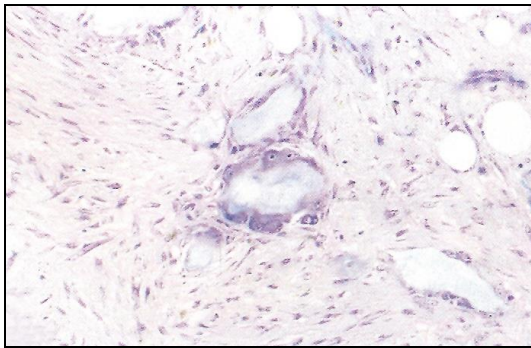


Fig. 53 **Blastema fibrocelular en una fractura experimental visto al microscopio óptico**². Osteoclastos multinucleados envuelven y erosionan fragmentos óseos producidos por la acción mecánica de la fractura, con el fin de eliminarlos. La acción crónica de los osteoclastos y del sistema macrofágico es acompañada por el desarrollo de una nueva red vascular. (Coloración con azul de toluidina)

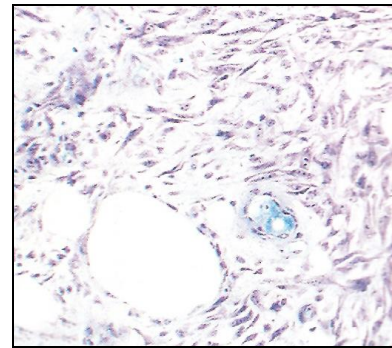


Fig. 54 **Blastema fibrocelular en una fractura experimental vista al microscopio óptico**². Los elementos de tipo fibroblástico se han multiplicado formando un tejido conjuntivo laxo rico en células. Los vasos permiten la colonización celular de este tejido. La condición necesaria para la osteogénesis es que el blastema fibrocelular sea estimulado mecánicamente, pero que al mismo tiempo permanezca inmóvil. (Coloración con azul de toluidina)

El tejido en reparación sufre, además, inducciones mecánicas externas, entre las cuales están las cargas continuas o rítmicas con magnitud capaz de no superar el umbral de resistencia del tejido en consolidación. Estas fuerzas son factores positivos de estímulos eutróficos para la osteogénesis (Fig. 54).

A partir de la actividad osteogénica se origina un tejido óseo primario, o de modelado, primordialmente de fibras entretejidas, pero de tipo lamelar. La arquitectura principal, que se realiza en la zona de la lesión, es del tipo esponjoso, constituido por trabéculas organizadas irregularmente alrededor de las asas vasculares neoconstituidas.

La formación de nuevo hueso asociada con el evento traumático, alcanza su ápice en tiempos extremadamente breves (2-3 semanas), e igualmente rápido disminuye en las semanas sucesivas.

La finalización de la fase de regeneración corresponde a la reconsolidación del segmento lesionado con un tejido capaz de desempeñar, por lo menos en forma provisional, las funciones mecánicas del segmento en sí (Fig. 55).

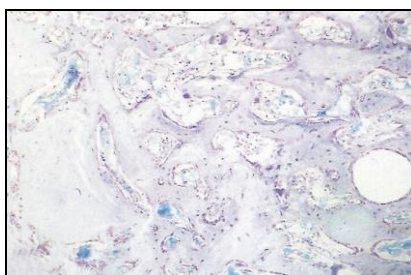


Fig. 55 **Tejido óseo neoformado en una fractura experimental visto al microscopio óptico**². Numerosos osteoblastos deponen trabéculas dispuestas irregularmente para rodear vasos incluidos en las cavidades medulares. (Coloración azul de toluidina).

E) Osteogénesis y remodelado óseo

El hueso neodepuesto posee una estructura más bien primitiva.

A la cuarta semana del evento traumático la osteogénesis regenerativa alcanza el ápice de su actividad y empieza a perder inercia. Aumenta progresivamente la actividad celular correlacionada con la adaptación de la estructura.

La fase de adaptación no es tan intensa como la regeneradora, pero perdura por un período de tiempo más largo, algunos meses, hasta restablecer el rango de turnover fisiológico del segmento afectado. Durante este período la organización del tejido óseo está orientada morfológicamente de acuerdo a las trayectorias de los vectores de carga producidas por las cargas mecánicas. Esto permite mejorar la resistencia y vascularización del área regenerada. La adaptación estructural afecta toda la masa ósea neoformada. La reobtención de las estructuras osteónicas es acompañada por la desaparición de la formación inicial del trabeculado con modificación de las arquitecturas, compacta y esponjosa, del segmento afectado. Los factores mecánicos aquí también asumen gran importancia no solo en la fase de adaptación estructural de modelado, sino también en la de remodelado (Fig.56).

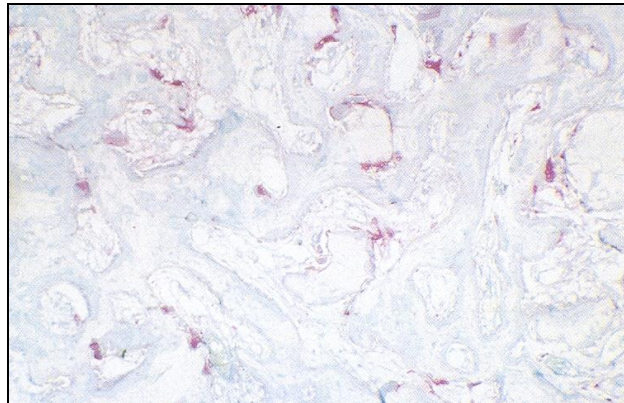


Fig. 56 **Tejido óseo neoformado en una fractura experimental visto al microscopio óptico²**. Osteoclastos, en rojo según la imagen, erosionan el hueso neoformado iniciando una actividad de remodelado. En la deposición el nuevo hueso será constituido de acuerdo con las cargas producidas por las fuerzas mecánicas, reobteniendo, en la zona consolidada, una estructura de tipo trayectorial. (Coloración histoquímica TRAP para la fosfatasa ácido tártraro resistente).

III.2 LA MUJER PRE Y POST MENOPÁUSICA

La actividad reproductiva de la mujer depende de la actividad cíclica y regular del hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el útero.

El sangrado vaginal depende directamente de la liberación cíclica de hormonas esteroides, estrógeno y progesterona de los ovarios.

La síntesis de esteroides ováricos se halla a su vez coordinada de modo cíclico por el sistema nervioso central a través de la secreción de la hormona folículo – estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) producidas en la hipófisis. La liberación de LH y FSH depende del péptido hipotalámico, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Durante el ciclo ovárico, una serie de folículos se desarrollan dentro del ovario. El crecimiento de las células germinales y la síntesis de estrógeno se producen en los folículos durante la primera mitad del ciclo. Un solo folículo domina y madura para poder liberar un óvulo mientras que el resto de los folículos del mismo grupo se vuelven atrésicos. En el sitio de la ovulación se forma un cuerpo amarillo a partir del folículo roto, y es responsable de la secreción de estrógenos y progesterona que tiene lugar durante la última parte del ciclo. El cuerpo amarillo se mantiene durante un período fijo y, a medida que cesa su función comienza a desarrollarse un nuevo grupo de folículos, con los que comienza un nuevo ciclo ovárico.

Durante el ciclo ovárico el endometrio prolifera bajo la influencia del estrógeno y progesterona ováricos. Con la regresión del cuerpo amarillo, el endometrio es evacuado y hay un período menstrual. El período existente entre el comienzo de un período menstrual y el comienzo del siguiente se llama ciclo menstrual.⁴¹⁻⁴²

DEFINICION

Menopausia es el cese fisiológico de la menstruación debido a la disminución de la función ovárica.

La frecuencia de sangrado disminuye (oligomenorrea) seguida por la aparición de amenorrea; sin embargo en muchas mujeres el sangrado puede ser más frecuente, de mayor flujo, o prolongarse antes de que aparezca la oligomenorrea.⁴¹

La duración de los ciclos menstruales puede ser variable, la menopausia se establece cuando no ha habido menstruación durante un año (la aparición de sangrado vaginal de cualquier tipo en una mujer sin menstruación durante un período ≥ 6 meses debe ser investigada). La menopausia puede ser:

- Natural
- Artificial
- Prematura

Menopausia natural: se produce como promedio entre los 50-51 años. A medida que los ovarios envejecen, la respuesta a las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH disminuye, inicialmente con fases foliculares más cortas (por lo tanto ciclos más cortos), menos ovulaciones, descenso de la producción de progesterona y mayor irregularidad en los ciclos. Con el paso del tiempo, el folículo no responde y cesa la producción de estrógeno. Sin la retroalimentación de los estrógenos, los niveles circulantes de LH y FSH aumentan de forma importante. Los niveles circulantes de

estrógeno y progesterona están notablemente disminuidos.⁴³ Los niveles de andrógenos (androstendiona) se reducen a la mitad, si bien la testosterona apenas disminuye ya que el estroma del ovario postmenopáusico continúa secretando cantidades importantes (como hace la glándula suprarrenal). Los andrógenos son convertidos periféricamente a estrógenos, principalmente en los adipositos y en la piel, teniendo este origen la mayoría de los estrógenos circulantes existentes en la mujer postmenopáusica. Esta fase de transición, durante la cual la mujer cesa su etapa reproductora, comienza antes de la menopausia. Se denomina CLIMATERIO o PERIMENOPAUSIA, aunque la mayoría se refiere a ella como menopausia.⁴⁴

Menopausia artificial: se produce tras ooforectomía, quimioterapia, irradiación de la pelvis o cualquier otro proceso que altere el aporte sanguíneo a los ovarios.

Menopausia prematura: consiste en la insuficiencia ovárica de causa desconocida que se produce antes de los 40 años. El hábito de fumar, mal estado nutricional o vivir en altitudes elevadas pueden asociarse a la aparición de menopausia prematura.

SIGNOS Y SÍNTOMAS⁴⁵

Los síntomas del climaterio varían entre inexistentes y graves. Las crisis vasomotoras y la sudoración secundaria a la inestabilidad vasomotora afectan al 75% de las mujeres. La mayoría tiene crisis vasomotoras durante 1 año y el 25-50% durante 5 años. La mujer siente calor y puede llegar a sudar profusamente en algunas ocasiones. La piel, especialmente en la cabeza y cuello aparece eritematosa y caliente. Las crisis vasomotoras pueden durar de 30 segundos a 5 minutos, pueden ser seguidas por escalofríos.⁴⁶ Esto coincide con los pulsos de LH, si bien no todos los picos de LH se asocian a crisis vasomotoras, sugiriendo que el control hipotalámico de los picos de LH es independiente de las crisis vasomotoras. Esta independencia se confirma por la existencia de esas crisis en mujeres con insuficiencia hipofisaria y que no segregan ni LH ni FSH.⁴⁴

Los síntomas psicológicos y emocionales: fatiga, irritabilidad, insomnio, falta de concentración, pérdida de memoria, ansiedad y nerviosismo, se relacionan con la deprivación estrogénica. Las faltas de sueño debidas a las molestias de la crisis vasomotora recurrente contribuyen a la fatiga e irritabilidad. Puede haber mareos, parestesias, palpitaciones y taquicardia. Es común que se presenten náuseas, estreñimiento, diarreas, artralgias, mialgias, frialdad de manos y pies, aumento de peso.

La aparición de alteraciones cardiovasculares, incluyendo los accidentes vasculares cerebrales, se hace más prevalente.⁴⁷⁻⁴⁸

La osteoporosis (disminución generalizada o progresiva de la densidad ósea que produce debilidad esquelética, aunque la proporción entre los elementos orgánicos y minerales permanece inalterada) es otro de los grandes problemas de salud que padecen las mujeres menopáusicas. Las mujeres de mayor riesgo son las delgadas, (constitución pequeña) caucásicas; las que consumen alcohol y tabaco; las que toman corticoides; las que están con tratamiento de levotiroxina y las que realizan poca actividad física.⁴⁹

Se pierde alrededor de 1,2% de la masa ósea por año después de la menopausia; la pérdida más rápida se produce los dos primeros años de déficit estrogénico. Aproximadamente un 25% de las mujeres postmenopáusicas presentan

osteoporosis severa, y un 50% de las mujeres sin tratamiento estrogénico sustitutivo sufrirán una fractura a lo largo de su vida.

Prevalencia de distintos síntomas en cinco fases del climaterio					
	PRE (%)	PERIMENOPAUSIA % (A) % (B)		1-2 años POST	> 5 años POST
Sofocos	8,1	28,4	42,9	43,4	32,2
Sudoración	7,2	25	29,8	31,7	27,8
Cambios de humor	9,8	18,2	14,3	23,8	11,7
Baja autoestima	7,2	14,8	9,5	16,9	12,8
Pérdida de memoria	8,8	14,8	4,8	14,7	14,3
Cansancio	23,4	28,4	21,4	27,3	27,8
Cefaleas	15,7	17	7,1	17,5	18,3
Aumento de peso	14,7	18,2	13,1	20,3	17,9
Dolores	17,2	36,4	17,5	23,8	28,2
Sequedad vaginal	4,3	9,1	11,9	12,6	15,8

PRE: premenopausia. Perimenopausia (A: antes de la última menstruación. B: un año después de la última menstruación). 1-2 años postmenopausia. Más de cinco años postmenopausia.

HORMONOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA⁵⁰

Es posible por dosajes hormonales detectar una disovulación. En el caso de la progesterona lo mejor será evaluarla al medio de la fase luteal, aproximadamente tres días después de la subida de la curva térmica (la progesterona es termogénica, la temperatura se eleva a partir de los 3 ng/ml marcando la duración de su secreción). En el supuesto período premenopáusico se deberá pedir tres dosajes hormonales plasmáticos:

- Estradiol
- Progesterona
- FSH

Habiendo “disovulación” el estradiol es normal y la progesterona baja, a veces mínima. Podemos considerar un cuerpo amarillo de buena calidad si la progesterona es igual o superior a 10 ng/ml. Por debajo tendríamos un cuerpo amarillo inadecuado. En ovulación la progesterona es nula y el estradiol está normal. Se puede hablar de *hiperestrogenismo relativo* para definir ausencia de progesterona. A veces puede existir estradiol plasmático sobre los 250 ng/ml, en ese caso es *hiperestrogenismo absoluto*. La FSH estará elevada, siendo el primer estigma biológico que anuncia la menopausia.

HORMONAS	F.FOLICULAR	F. LUTEAL	MENOPAUSIA
Estrona E1 pg/ml.	20-150	20-200	10-30
Estradiol E2 ng/ml.	20-150	80-250	10-25
Progesterona ng/ml	<0,80	10-25	<0,20
FSH mU/ml	2-10	0,8-8,4	>40
LH mU/ml	2-18	2,5-13	>30
Prolactina mU/ml	3-24	5-24	5-11
Andrógenos Androstenediona mg/día	1-15		0,3-0,6

HORMONAS	EDAD REPRODUCTIVA (FASE FOLICULAR)	POST-MENOPAUSIA
Estradiol (ng/día)	40-60	0-20
Estrona (ng/día)	20-50	0-10
Testosterona (ng/día)	50-70	40-50
Androstenediona (mg/día)	1-1,5	0,3-0,6

PREMENOPAUSIA			
ESTEROIDE	MÍNIMO	MAXIMO	MENOPAUSIA
Estradiol pg/ml	50-60 FFI	300-500 FFI	2-25
Estrona pg/ml	30-40 FFI	150-300 FFI	20-60
Progesterona ng/ml	0,5-1 FFI	10-20 FL	0,5
Androstediona ng/ml	-----	1,0-2,0	0,3-1,0
Testosterona ng/ml	-----	0,3-0,9	0,1-0,5

FFI= Fase Folicular Inicial; FFT= Fase Folicular Tardía; FF= Fase Folicular; FL= Fase Luteal

TRATAMIENTO: *Terapia de reemplazo hormonal en la transición menopáusica*

La sustitución hormonal del climaterio se indica cuando las ventajas superan a los eventuales riesgos, y es frecuente indicarla cuando se produce el cese de las menstruaciones o cuando se alteran los niveles de FSH y estradiol.

Una forma sencilla de iniciar la terapia en la perimenopausia en mujeres mayores de 45 años es usar la clásica terapia secuencial de estrógenos y progesterona indicándola el primer día del ciclo menstrual. La forma combinada continúa no es aconsejable en esta etapa porque produce sangrados importantes e impredecibles. En mujeres más jóvenes, cercanas a los 40 años que presenten bochornos y/o trastornos del ánimo, el uso de estrógenos transdérmicos durante 6 meses puede ser adecuado, ya que atenúa las oscilaciones propias de la transición menopáusica, incluso en aquellas con ciclos irregulares, el uso de estrógenos transdérmicos puede regularizarlos una vez suspendidos.⁵¹

No obstante, estudios recientes de la Women's Health Initiative, 2002 y 2004 que se enfocan hacia los riesgos de la TRH (cáncer de mama, riesgos cardíacos, etc.) han llevado a los médicos a revisar sus recomendaciones frente a la TRH (ver más adelante en capítulo de Tratamiento de Osteoporosis).⁵²⁻⁵³

Otra alternativa para la mujer con trastornos menstruales es el uso de anticonceptivos en ciclos de 28 días. Con ello se evitan los sangrados menstruales irregulares y se mejora la sintomatología climatérica.

También es importante corregir hábitos de vida como la poca ingesta de leche, el tabaco, la obesidad, sedentarismo, etc. También se deben evaluar y tratar los trastornos lipídicos, diabetes, hipertensión arterial, etc., no es infrecuente que se deban usar antidepresivos.⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶

Es necesario educar al paciente, en menopausia existen muchos mitos y desinformación, se debe evitar el abandono de la terapia.

El cese de la función ovárica se manifiesta paulatinamente con una serie de síntomas que deterioran la calidad de vida y con trastornos metabólicos que implican riesgos de enfermedades crónicas; por eso esta etapa es ideal para realizar una medicina preventiva eficaz. La educación de la paciente implica brindar conocimiento sobre los efectos del climaterio, la necesidad de mejorar estilos de vida y las posibilidades terapéuticas con sus beneficios y riesgos. La paciente debe incorporarse activamente y ser partícipe de la oportunidad de mejorar su calidad de vida presente y futura.⁵⁷

1. DEFINICIÓN

Osteoporosis literalmente significa “hueso poroso”. Esta definición se ha arraigado de manera casi inmovible en el léxico médico, aunque el término en sí mismo parece otorgarle más importancia al poro (orificio vacío) que al mineral remanente.⁵⁸

La primera definición de osteoporosis se le adjudica a Fuller Albright, quien se refirió a ella como “poco hueso en el hueso”, proporcionándole más atención al hueso remanente que al poro. Más tarde, y como consecuencia de la imposibilidad de medir la “cantidad de hueso en el hueso”, la osteoporosis se definió en términos de fractura, definición que sugiere que la presencia o ausencia de fracturas determinaría si el individuo tiene osteoporosis o no. Sin embargo, considerar que en una persona es necesaria una fractura para que padezca osteoporosis, sería aceptar que momentos antes de fracturarse no tenía osteoporosis, cuando en realidad el hueso es el mismo. A este respecto comenta el doctor Nordin: “No tiene osteoporosis el que se fractura, sino que se fractura el que tiene osteoporosis”.³⁹

Ya más recientemente, la osteoporosis se definió como una enfermedad esquelética caracterizada por baja masa ósea, deterioro de la microarquitectura y riesgo aumentado para la fractura.⁵⁹ La vaga referencia a un desajuste microarquitectónico no especifica si el trastorno supone un defecto en cantidad y en distribución del material o en la composición de la matriz, la mineralización, la conectividad trabecular, la acumulación de líneas de cemento y la fatiga del material óseo.

El concepto de “baja masa ósea” debería entenderse como “pérdida significativa” de masa ósea.

Esta definición en vigencia desde el año 1991, tuvo una nueva actualización: “La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, *cuya consecuencia es una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas*”.⁶⁰

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la fractura osteoporótica (fractura por fragilidad) como aquella causada por una injuria y que resulta de una fuerza o torsión que se ejerce sobre el hueso (y que sería insuficiente para fracturar hueso normal).

La fortaleza ósea implica la integridad de dos elementos: densidad y calidad óseas.

La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o por volumen y está determinada por el pico de masa ósea alcanzado y por el balance entre ganancia y pérdida producida posteriormente.

La calidad está determinada por la arquitectura, el recambio, la acumulación de daño (ej.: microfractura) y la mineralización. Si bien los métodos para evaluar diversos parámetros de la calidad ósea como arquitectura, porosidad, tamaño y geometría están avanzados, aún no están disponibles para su utilización clínica masiva, aunque sí para la investigación clínica. Por tal motivo el diagnóstico de osteoporosis se continúa realizando en base a la baja densidad mineral ósea.

En el año 1994, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la osteoporosis en términos de t-score, sugiriendo que, desde el punto de vista clínico –práctico, se podría separar la población en:⁶¹

- 1) Sujetos normales
- 2) Sujetos osteopénicos
- 3) Pacientes con osteoporosis
- 4) Paciente con osteoporosis establecida (si además tienen fractura)

El t-score es un valor que compara cuán desviada (DE) de la media (x) se encuentra la densidad mineral ósea (DMO) de una persona en particular, en comparación con la DMO de una población femenina adulta, normal y joven. De manera que la distribución de la DMO puede estar encasillada en alguna de las siguientes cuatro áreas:

	DMO (densidad mineral ósea)	
	DE (Desvío estándar)	t-score
Normal	1	-1 a +1 o más
Osteopenia	-1 y hasta -2,5	-1 a -2,5
Osteoporosis	< -2,5	< -2,5
Osteoporosis establecida	< -2,5 con una fractura por fragilidad	

En la interpretación de los valores de DMO y t-score es muy importante tener en cuenta que:

- a) fenómenos osteoproliferativos y calcificaciones heterotópicas pueden incrementar en forma espuria la DMO y el t-score,
- b) patologías que cursan con mineralización ósea deficiente (osteomalacia) pueden disminuir los valores de la DMO y del t-score en ausencia de osteoporosis, y
- c) el valor de t-score se calculó determinando la DMO en columna lumbar, el cuello de fémur y el radio distal en mujeres jóvenes y de raza blanca.⁶²

Aunque la OMS ha utilizado valores de densitometría de rayos X de doble energía (DEXA) para su definición, la osteoporosis vertebral también se puede definir mediante la tomografía computarizada cuantitativa (QCT), considerando que existe osteoporosis cuando el contenido mineral óseo (CMO) es menor de 100 mg/cm³ en la mujer y de 134 mg/cm³ en el hombre.

En un futuro próximo es posible que la ultrasonografía contribuya, en parte, a definir la osteoporosis y aporte información sobre algunas propiedades del material y de la microarquitectura ósea.

En resumen, definir la osteoporosis en términos cuantitativos (g/cm², mg/cm³) y cualitativos (calidad del material y su distribución espacial) junto con la evaluación de los factores de riesgo y del estudio del metabolismo mineral y óseo permitirá no sólo definir apropiadamente la osteoporosis, sino prevenirla y corregirla, además de prevenir su más seria complicación: la fractura.

2. EPIDEMIOLOGÍA⁶³

Si bien ha sido obvio por más de una década que la baja DMO se asocia con el riesgo de fractura, sólo recientemente la osteoporosis se ha definido en forma operacional, es decir DMO de más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media en jóvenes normales. Esto hace posible evaluar, por primera vez, la frecuencia de osteoporosis.

La disponibilidad creciente de la densitometría ósea ha permitido que estos estudios se realizaran en poblaciones diferentes alrededor del mundo. Así podemos reseñar la epidemiología de la osteoporosis en su relación con la edad, el sexo y la etnia, así como una prospección de la enfermedad a medida que la población mundial envejece.

2.1 Edad

Se sugieren tres etapas esqueléticas: crecimiento, consolidación y pérdida. La mayor ganancia en masa ósea ocurre durante el crecimiento lineal, que se completa hacia los 20 años. Durante los 5 a 15 años siguientes a la cesación del crecimiento, el acrecentamiento mineral continúa en algunos sitios en ausencia de cualquier cambio apreciable en el tamaño esquelético (“consolidación”). Después de un período variable, que aún no está bien definido, comienza la pérdida neta de hueso en ambos sexos en alrededor del 1% por año, aunque las mujeres presentan una fase de pérdida acelerada en los primeros cinco años después de la menopausia (promedio: 50 años). Dado que la densidad ósea declina con el envejecimiento, la prevalencia de la osteoporosis por cualquier medición, debería aumentar, sobre la base de la definición de la osteoporosis de la OMS⁶⁴ (Fig. 57).

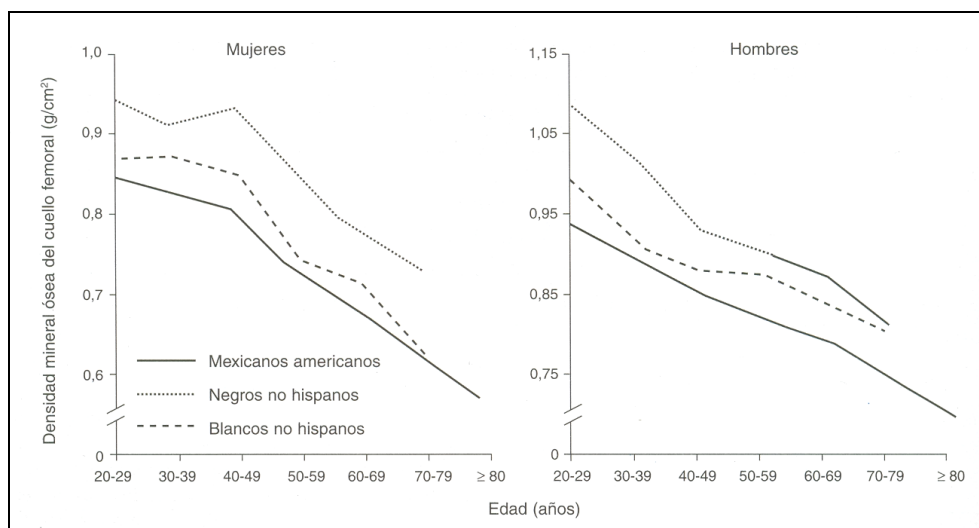


Fig. 57 DMO del cuello del fémur por edad para hombres y mujeres de diferentes grupos étnicos de EE.UU.

2.2 Sexo

Por tener esqueletos más grandes, la masa ósea en los hombres es mayor que en las mujeres. Esta diferencia puede establecerse en la infancia y acelerarse durante la adolescencia. Entre los adolescentes de 18-20 años en Buenos Aires, Argentina, la masa ósea corporal total de los varones es de 2,965 g en comparación con 2,368 g en las mujeres. Parece ahora evidente que el contenido mineral óseo (CMO), es similar en hombres y mujeres (por lo menos en las vértebras) si se mide

con tomografía computada cuantitativa. Ésta permite expresarlo en unidades de volumen (mg/cm^3). Como los hombres tienen huesos más grandes en todas sus dimensiones, la densidad mineral ósea (DMO) aparente resulta mayor si se expresa en unidades de superficie proyectada, como ocurre con los equipos de densitometría ósea por rayos x.

En un estudio pequeño, un valor del 22% mayor en la DMO del cuello femoral en hombres en comparación con las mujeres ($0,766 \text{ g}/\text{cm}^2$ vs. $0,627 \text{ g}/\text{cm}^2$) se redujo al 7% (no significativo) cuando se evaluó la densidad volumétrica tridimensional del cuello del fémur ($0,249 \text{ g}/\text{cm}^3$ vs. $0,232 \text{ g}/\text{cm}^3$).

La prevalencia de la osteoporosis del fémur proximal en los hombres blancos en los Estados Unidos es de alrededor del 5% entre las edades de 50 y 79 años y de alrededor del 24% después de los 80 años.⁶⁵ Cifras correspondientes para la prevalencia de la osteoporosis de la cadera completa en mujeres blancas eran del 4% a los 50-59 años, elevándose constantemente al 52% entre mujeres de 80 y más años.

2.3 Etnia

Aunque hay excepciones, la masa ósea generalmente es menor en las personas de ascendencia caucásica y asiática que en las de otras razas, aunque la incidencia de fracturas es menor en las asiáticas.

Los negros norteamericanos en particular tienen una densidad ósea sustancialmente mayor que los blancos de la misma edad y sexo. En la National Health and Nutrition Examination Survey, por ejemplo, la DMO de cadera completa fue el 10% mayor en los afroamericanos en comparación con los americanos blancos (para hombres: $1,087 \text{ g}/\text{cm}^2$ vs. $0,990 \text{ g}/\text{cm}^2$ y para mujeres: $0,967 \text{ g}/\text{cm}^2$ vs. $0,879 \text{ g}/\text{cm}^2$).

2.4 Prospección

Es probable que el número de individuos afectados aumente en el futuro a medida que la población envejece. En los Estados Unidos, por ejemplo, se espera que la población de 65 años y más aumente de 32 a 69 millones entre 1990 y 2050 y que la de 85 años y más aumente de 3 a 15 millones. Debido a que la prevalencia de la masa ósea disminuida aumenta con la edad y es bastante alta en mujeres mayores, estos cambios demográficos por sí solos resultarán en la duplicación o triplicación del número de mujeres afectadas.

Considerando solamente la osteoporosis de cadera, se estima que 8 millones de mujeres y 2,1 millones de hombres en los Estados Unidos están afectados hoy, pero esas cifras podrán elevarse a 11,9 y 2,5 millones, respectivamente, para el año 2015. La cantidad de mujeres blancas postmenopáusicas en los Estados Unidos con el mineral óseo de más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de jóvenes normales podría crecer a 23 millones de fracturas de cara al año 2040. Asimismo se espera que el número de individuos de 65 años y más en Latinoamérica aumente de 21 millones a 145 millones entre 1990 y 2050, con un aumento resultante de 7 veces en el número de fracturas de cadera.

2.5 Fracturas

El riesgo estimado de sufrir una fractura vertebral que tiene una mujer a partir de los 50 años es de alrededor del 15%. Hay pocos estudios sobre la incidencia de las fracturas vertebrales en los hombres, que sugieren que el riesgo es de cerca del 5% en los hombres mayores de 50 años. Como las vértebras están compuestas

principalmente por tejido trabecular, las fracturas vertebrales (al igual que las fracturas del radio) tienden a ocurrir casi dos décadas más temprano que las fracturas de cadera, constituyendo así, frecuentemente la primera presentación clínica y sintomática de la osteoporosis.

La incidencia de las fracturas de radio distal (muñeca) aumenta rápidamente en las mujeres en los primeros años de la postmenopausia, disminuyendo posteriormente. Se ha reportado que el riesgo de sufrir una fractura de muñeca en una mujer menopáusica durante el resto de la vida es del 17% aproximadamente, que es similar al riesgo de fractura de cadera, que son más tardías. Cuando estudiamos la población de mujeres de 70 años, el 20% aproximadamente ha sufrido una fractura de muñeca.

Las fracturas de cadera son la complicación más severa de la osteoporosis, debido a su morbilidad y mortalidad (que puede ser de un 20% en el primer año posterior a dicha fractura). Estas fracturas son poco comunes por debajo de los 50 años de edad. La mayoría ocurren en ancianos, con un promedio de edad entre 79-80 años. Numerosos estudios epidemiológicos indican que una mujer mayor de 50 años, de raza blanca, presenta un riesgo de sufrir una fractura de cadera en lo que le resta de vida del 17%. En los hombres se ha observado también un aumento de la incidencia de las facturas de cadera. Se considera que estas fracturas en los hombres corresponden a aproximadamente un tercio de la incidencia de dichas fracturas en la mujer (25% de todas las fracturas de cadera).⁶⁶

El primer estudio de la incidencia de osteoporosis en nuestro país fue efectuado en la ciudad de La Plata, donde se registraron prospectivamente todas las fracturas de cadera en sujetos mayores de 50 años que se produjeron dentro de dicha ciudad. Al ser relacionadas con el censo poblacional se pudo conocer que la incidencia fue de 379 fracturas por cada 100.000 habitantes por año en las mujeres mayores de 50 años y de 101 fracturas por cada 100.000 habitantes por año en los hombres mayores de 50 años (Cuadro N° 12).

La edad promedio de las fracturas de cadera en nuestro medio fue de 80 años en las mujeres y 77 años en los hombres.

Sitio	Mujeres		Hombres
	> de 50 años	> de 70 años	> de 50 años
Vértebra	15%		5%
Radio	17%	20%	2%
Cadera	17%		6%
Alguno de los 3	39,7%		13%

Hay una característica adicional de las fracturas osteoporóticas que se discute frecuentemente. Se ha reportado que, independientemente de la densidad ósea, las fracturas osteoporóticas son importantes predictoras de futuras fracturas osteoporóticas.

En el caso de las fracturas vertebrales, el diagnóstico de la primera fractura es muy importante, porque esta condición aumenta el riesgo de sufrir otras fracturas vertebrales o no vertebrales. Algunos trabajos sugieren que las mujeres con una sola fractura vertebral tienen 2,6 a 3,0 veces más susceptibilidad a sufrir una nueva fractura vertebral, independientemente de su masa ósea. Mientras que las mujeres con dos o más fracturas vertebrales tienen 7 a 9 veces mayores posibilidades de

sufrir una nueva fractura vertebral. Por otra parte, las mujeres con fracturas vertebrales son 1,8 veces más susceptibles de sufrir una fractura de cadera.

Las causas de este fenómeno podrían ser las siguientes:

- a) Que las fracturas prevalentes servirían como un indicador que hay un defecto en la calidad del hueso (el cual no es reflejado totalmente por la DMO).
- b) Que las mujeres con fracturas pueden sufrir más caídas que las que no se fracturaron. Aunque las fracturas vertebrales en su gran mayoría, no se producen por caídas.
- c) Factores biomecánicos: la deformación de un cuerpo vertebral puede alterar la distribución de la carga sobre las otras vértebras, particularmente las adyacentes.

Oponiéndose a la hipótesis biomecánica, están los hallazgos que las fracturas no vertebrales también pueden incrementar el riesgo de subsecuentes fracturas vertebrales.

En relación con la importancia de las fracturas previas, en otro trabajo el 48% de las mujeres con fracturas de cadera, presentaron al menos una fractura o aplastamiento vertebral. Cuando se excluyeron dichas fracturas vertebrales, el 44% de estas mujeres ya habían sufrido fracturas esqueléticas previas (principalmente de muñeca y húmero).

3. FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS⁷

En la actualidad la mayoría de los trastornos más comunes tienen un origen multifactorial, incluido el componente genético, que puede estar afectado por factores ambientales. El conocimiento científico ha evolucionado de manera tal que mientras en el pasado se buscaban simples causas de las enfermedades como la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, con el tiempo fue adquiriendo mayor importancia el concepto de factor de riesgo. Los factores de riesgo pueden ser positivos o negativos; ya sea favorable o desfavorable, un factor de riesgo se considera como tal si puede modificar la variable relevante en cuestión.

Se han identificado muchos factores de riesgo en relación con la osteoporosis. Los principales se muestran en el Cuadro N° 13 y se describirán con más detalle más adelante.

Existen tres fases principales en el ciclo de la vida del esqueleto como ocurre en otros órganos. En la primera fase, la formación ósea excede la resorción ósea y los huesos crecen en masa y en densidad. Este proceso se acelera en la pubertad y se prolonga hasta principios de la 3ª década. En la segunda fase que dura hasta alrededor de los 55 años en los hombres y hasta la menopausia en las mujeres, las tasas de formación y resorción óseas se equilibran, por lo cual en esta etapa el CMO y la DMO no cambian. En la tercera fase, la tasa de resorción excede la de formación ósea, particularmente en las mujeres y produce una caída en la masa ósea sin grandes cambios en el tamaño del hueso, con la consecuente caída de la densidad mineral ósea.

Alteraciones en el proceso de crecimiento óseo y de consolidación pueden dar por resultado una baja densidad ósea en la juventud y en la madurez, por formación ósea inadecuada. En cambio, en etapas posteriores de la vida, una baja densidad ósea se puede atribuir a incrementos en la tasa de resorción ósea.

3.1 Constitución genética

Los estudios realizados en mellizos y en madres e hijas han mostrado que existe un componente genético importante en la determinación de la densidad y la

masa ósea pico, es decir en el estado óseo alcanzado en la madurez. Dado que el rango de la densidad ósea pico es grande ($\pm 25\%$ de la media) en comparación con la tasa de la pérdida ósea relacionada con la edad (aproximadamente el 1% por año), el valor de la densidad ósea pico sigue siendo el principal determinante de la DMO hasta alrededor de los 65 años, edad a partir de la cual la tasa de la pérdida ósea adquiere mayor importancia como determinante de la masa ósea. El componente genético en la DMO es, por supuesto, más fuerte en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas y se observa más fácilmente cuando se comparan madres jóvenes con hijas jóvenes que cuando se comparan madres mayores con hijas de mayor edad. Es decir, las similitudes en la masa ósea se vuelven menos marcadas con el tiempo, lo cual sugiere que el componente genético principal está en la determinación de la masa ósea pico en lugar de estarlo en la tasa de pérdida ósea.

CUADRO N° 13. Factores de riesgo de la osteoporosis

Variable Independiente	Tipo de efecto sobre el hueso	Variable ósea dependiente y dirección del efecto	Efecto sobre la DMO
Herencia	Directo	Densidad ósea pico	Positivo
Estrógenos	?	↓ Resorción	Positivo
Andrógenos	Directo *	↑ Formación	Positivo
Envejecimiento	Directo	↓ Formación	Negativo
Peso corporal	Directo	↑ Formación	Positivo
Ejercicio	Directo	↑ Formación	Positivo
Inmovilización	Directo	↑ Resorción	Negativo
Calcio dietético	Indirecto	↓ Resorción	Positivo
Absorción de calcio	Indirecto	↓ Resorción	Positivo
Excreción de calcio	Indirecto	↑ Resorción	Negativo
Sodio y proteínas	Indirecto	↓ Formación	Negativo
Corticoesteroides	Directo *	↓ Formación	Negativo
Hormonas tiroideas	Directo	↑ Resorción	Negativo
Parathormona	Directo	↑ Resorción	Negativo
Alcohol	Directo *	↓ Formación	Negativo
Tabaquismo	Indirecto	↑ Resorción	Negativo
Cafeína	Indirecto	↓ Resorción	Negativo
Heparina y Warfina	Directo	?	Negativo
Tiazidas	Indirecto	↓ Resorción	Positivo
Diuréticos del asa	Indirecto	↑ Resorción	Negativo

* También pueden tener efecto indirecto sobre la resorción ósea

No obstante, en mujeres de 50 a 70 años, la herencia (como muestran los estudios realizados en mellizos) es responsable de más del 60% de las variaciones en la DMO en la mayoría de los sitios medidos. Se comprobó que el riesgo de fractura de cadera aumenta al doble en mujeres con antecedentes maternos de fractura de cadera. Se ha sugerido que existe un gen para la osteoporosis asociado

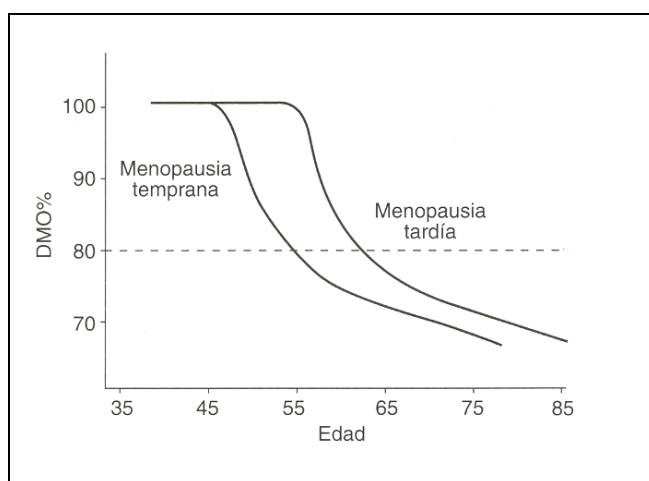
con el gen del receptor de vitamina D que determina su participación en la modulación de los efectos genéticos sobre la masa ósea, pero esto suscitó controversias y actualmente no hay suficiente evidencia de que la tasa de pérdida ósea, que constituye un determinante importante de osteoporosis en etapas avanzadas de la vida, esté determinada genéticamente. Otros genes candidatos para determinar la DMO son el gen receptor de estrógenos y el gen del colágeno (COLIA).

En este punto cabe mencionar las conclusiones del Dr. en bioquímica Javier Scaglia que hizo un estudio en el año 2003 de “Asociación del polimorfismo BsmI del Intron 8 del gen del receptor de la vitamina D con la osteoporosis en mujeres argentinas peri y postmenopáusicas”.⁷ En el mismo llegó a la conclusión que el genotipo homocigota BB se asocia a un riesgo aumentado a desarrollar osteoporosis, que el homocigota bb se asocia a un buen pronóstico para no desarrollar osteoporosis y que finalmente el heterocigota Bb podría asociarse a un fenotipo intermedio, esto es que algunas pueden tener osteoporosis y otras osteopenia.

3.2 Estrógenos

El déficit estrogénico es el factor de riesgo más importante para la osteoporosis, al menos en las naciones de Occidente. Después de la menopausia comienza una rápida caída de la masa ósea. La tasa de pérdida ósea es alta durante los primeros años posteriores a la menopausia y más tarde tiende a disminuir, como se ha mostrado en norteamericanos, australianos, daneses, franceses y japoneses.

La menarca tardía y las alteraciones del ciclo menstrual son condiciones que se asocian con una baja masa ósea pico, como también ocurre con la agenesia ovárica, en tanto que la menarca temprana produce el efecto opuesto.



CUADRO N° 14: DMO vs inicio de la menopausia

Estudios realizados en jóvenes atletas y en bailarinas de ballet muestran que las mujeres que presentaron amenorrea inducida por el ejercicio tienen bajos valores de DMO.

La terapia de reposición hormonal (TRH) promueve una mayor absorción intestinal de calcio y una mayor reabsorción tubular renal.

3.3 Andrógenos

La importancia en mujeres posmenopáusicas surge de la función que cumplen como precursores de los estrógenos y, probablemente, de sus propios efectos sobre el hueso. La producción de andrógenos suprarrenales comienza a declinar alrededor de los 50 años.

3.4 Envejecimiento

No hay duda de que la densidad ósea, así como el espesor de la piel y muchas otras variables, disminuyen con la edad, al menos en poblaciones de Occidente.

En las mujeres, el proceso de pérdida ósea comienza de manera ostensible cuando declina la función ovárica, que puede preceder al cese de la menstruación. Esto es seguido de una pérdida ósea más acelerada en los primeros 5 años y luego continúa con una pérdida de 1% por año, si bien existen grandes diferencias entre individuos. En los hombres no se observa el mismo cambio brusco en el estado óseo en la mitad de la vida tal como ocurre en las mujeres, pero el comienzo de la pérdida ósea luego de los 55 años parece que está asociado con la caída de los niveles androgénicos.

3.5 Peso corporal

El peso corporal actuaría por dos mecanismos: uno hormonal, sistémico, ya que la obesidad se asocia a mayores niveles de estrógenos en sangre; y otro mecánico, directo, estimulado por el peso. Este estimula la formación ósea, especialmente sobre los huesos que lo soportan; en los miembros inferiores y cadera es mayor que en el radio y en la columna. Los huesos que soportan peso (mitad inferior del cuerpo) son los más influenciados por el peso corporal.

El peso corporal es responsable del 15 al 30% de las variaciones de la DMO entre los individuos, a cualquier edad y en cualquier región ósea medida. Existe una fuerte correlación entre el peso corporal y la tasa de cambio de la DMO que experimentan las mujeres posmenopáusicas con el tiempo (Mansur J.L. La relación corporal-DMO. Rev Arg Endoc Metab 31:183-189, 1994). Sin embargo, no está claro si es el componente magro o el graso del peso corporal el más importante. Algunos estudios transversales mostraron al índice de masa corporal (BMI) o a la grasa corporal total como un determinante independiente más fuerte de la DMO que el peso corporal y un estudio longitudinal mostró que la tasa de cambio en la DMO tiene una relación más estrecha con la grasa corporal que con el peso corporal.

3.6 Ejercicio

La DMO está relacionada positivamente con la actividad física tanto en hombres jóvenes y ancianos como en mujeres y los estudios prospectivos muestran un efecto positivo del ejercicio en el cambio de la densidad ósea con el tiempo. Además el ejercicio tiene que ser lo suficientemente intenso para demostrar cualquier efecto en el hueso; una caminata enérgica de 45 a 120 minutos semanalmente no tiene ningún efecto en la DMO, aunque cada caminata enérgica parece que tiene un efecto positivo en los marcadores de recambio óseo.

Sin embargo no hay duda que el estrés mecánico sobre el hueso aumenta la densidad ósea al estimular la formación ósea, como lo muestran los experimentos de Lanyon y col. en ovejas.⁶³

3.7 Inmovilización

En este último caso la inactividad produce no sólo una disminución de la formación ósea, sino también un verdadero aumento de la resorción ósea, que se expresa en una excreción elevada de calcio y aumentos en los marcadores de resorción ósea.

3.8 Ingesta de calcio

El déficit de calcio produce osteoporosis en animales adultos de experimentación y acelera la osteoporosis producida por ooforectomía en ratas.

En los seres humanos, la mayoría de los estudios transversales y longitudinales muestran una débil relación entre la ingesta de calcio y la DMO o la tasa de cambio de la DMO tanto en hombres jóvenes y ancianos como en mujeres en particular si se tiene en cuenta el ejercicio, las causas de la débil relación podrían relacionarse con el fuerte componente genético sobre la DMO descrito anteriormente.

Los estudios de balance de calcio han demostrado que la ingesta, la absorción y la excreción renal son los determinantes más importantes del balance positivo o negativo de calcio, pero la absorción y la excreción de calcio contribuyen de manera más importante al balance cálcico que la cantidad ingerida del mismo. Además, muchos individuos evitan los productos lácteos por miedo a la obesidad o a la hipercolesterolemia, o por alergia respiratoria, o por déficit de lactosa o bien por simple aversión; el calcio de la dieta de estos individuos cae por debajo de los 800 - 1.000 mg diarios recomendados en los Estados Unidos, Gran Bretaña y Australia, y muy por debajo de las últimas recomendaciones de 1.200-1.500 mg diarios que toman en cuenta las pérdidas cutáneas, la menopausia y el envejecimiento. Aquellos que discuten que la ingesta de calcio no es importante en la osteoporosis probablemente representan una minoría en la actualidad.

3.9 Absorción de calcio

El calcio neto absorbido representa la diferencia entre el calcio dietético y el fecal. Es negativo en ingestas muy bajas y positivo en ingestas por encima de los 200 mg, y se incrementa con el aumento de la ingesta. La absorción de calcio ocurre por dos mecanismos: uno de transporte activo, saturable, y un mecanismo pasivo de difusión que se torna más importante a medida que la ingesta de calcio aumenta.

El principal determinante de la absorción de calcio es el calcitriol ($1-25\text{c}(\text{OH})_2\text{D}_3$) metabolito activo de la vitamina D que se forma en el riñón. Por lo tanto, la absorción de calcio es baja en la insuficiencia renal, en los síndromes de malabsorción por déficit nutricional de vitamina D y en casos de baja exposición solar que se observa en personas de edad avanzada. La mala absorción de calcio en los casos de fractura de cadera probablemente se debe al déficit de vitamina D, que es común en estos pacientes. Generalmente el déficit de vitamina D se asocia con osteomalacia y raquitismo, y actualmente se piensa que grados leves de esta deficiencia pueden causar osteoporosis al disminuir la absorción de calcio.

El efecto de la mala absorción de calcio sobre la densidad ósea es esencialmente el mismo que se produce en condiciones de baja ingesta de calcio: la resorción ósea aumenta para mantener la calcemia y la excreción obligada de calcio por la orina. Es probable que estos efectos sean mediados por la PTH; la PTH sérica se encuentra elevada en la hipovitaminosis D, pero no queda claro por qué habitualmente es normal en las mujeres posmenopáusicas con otras formas de malabsorción de calcio.

3.10 Excreción de calcio

Cuando el calcio absorbido cae por debajo del requerimiento, el calcio de la orina se ve reducido a un mínimo y la tasa de excreción se convierte en la pérdida obligatoria de alrededor de 2,5 mmol/día (100 mg/día); en esta situación, el calcio está siendo “retirado” del cuerpo. Esta pérdida obligatoria surge de la necesidad de mantener la concentración de calcio (ionizado) en el líquido extracelular. La relación entre el calcio filtrado y el excretado es tal que el mantenimiento del calcio normal ionizado (o estrictamente ultrafiltrable) en el plasma causa la pérdida de una cantidad significativa de calcio por la orina.

3.11 Sodio y proteínas de la dieta

La ingesta exagerada de sal o de proteínas incrementa la pérdida urinaria de calcio por lo que ambos nutrientes se pueden considerar factores de riesgo para la osteoporosis. El sodio incrementa la pérdida de calcio por la orina por un mecanismo competitivo directo que se establece con el calcio por la reabsorción tubular renal. La tasa de pérdida ósea se relaciona con la ingesta de sodio, según se ha observado en animales y en mujeres posmenopáusicas. Es importante destacar que la relación entre la pérdida urinaria de calcio y de sodio es más importante cuando se está excretando la cantidad obligada de calcio, que es la cantidad de calcio eliminada en dietas con bajo contenido de calcio o después de un ayuno durante la noche; en cambio, cuando la ingesta de calcio es elevada y el calcio está siendo expulsado, la relación entre el sodio urinario y el calcio es mucho más débil.

De todas formas, el efecto es importante ya que 40 g de proteínas incrementan la calciuria en aproximadamente 1 mmol (40 mg) por día. El efecto negativo de estos constituyentes de la dieta sobre el hueso se debe a un aumento en la resorción ósea en respuesta a la pérdida extra de calcio por la orina y esto probablemente es mediado por la PTH.

4. CLASIFICACION DE OSTEOPOROSIS⁶³

Introducción

La primera clasificación moderna de osteoporosis puede atribuirse al endocrinólogo norteamericano Fuller Albright quien en 1948 consideró que existían dos formas diferentes de osteoporosis: una relacionada con la menopausia femenina y otra asociada con el envejecimiento. Estas dos formas actualmente se conocen como osteoporosis de tipo I (o posmenopáusicas) y osteoporosis de tipo II (involutiva o senil) y ambas constituyen la osteoporosis primaria, es decir no relacionada a una enfermedad determinada.

Se denomina osteoporosis secundaria a aquella que se produce como consecuencia de una enfermedad o condición preexistente, por ejemplo, la asociación con hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, inmovilización prolongada, corticoterapia, etc.

Estas formas de osteoporosis primaria y secundaria, son las que se ven más a menudo en la práctica diaria. Sin embargo, existen otras formas menos frecuentes, como la osteoporosis localizada, la osteoporosis temprana juvenil y la osteoporosis del adulto joven. Por lo tanto, una manera de clasificar la osteoporosis es la siguiente:

4.1 Osteoporosis primaria

- A- Osteoporosis de tipo I o postmenopáusica.
- B- osteoporosis de tipo II o senil o involutiva.

4.2 Osteoporosis secundaria: osteoporosis de tipo III.

4.3 Osteoporosis idiopática juvenil o del adulto joven: osteoporosis de tipo IV.

4.4 Osteoporosis localizada: osteoporosis de tipo V.

Esta clasificación no desconoce que la menopausia, el envejecimiento y algún factor de riesgo pueden coexistir en un mismo individuo y, por consiguiente, superponerse distintas alteraciones del metabolismo óseo mineral, tal como se comprueba en la práctica médica. No obstante, tiene la ventaja que es práctica, sencilla y le proporciona al clínico la posibilidad de establecer un diagnóstico con rapidez y enfocar la terapéutica más adecuada.

4.1.A Osteoporosis de tipo I o postmenopáusica

A partir de la menopausia comienza una pérdida de masa ósea lentamente progresiva que continúa por el resto de la vida.

A este “cambio” fisiológico se le superpone una fase acelerada, transitoria, relacionada con la deficiencia hormonal que ocurre en ambos sexos, pero que es más evidente en la mujer. Esta fase se caracteriza por la pérdida de hueso fundamentalmente trabecular y ocurre durante los 4 a 8 años posteriores a la menopausia. Sin embargo, en un 15 a un 20% de las mujeres esta fase acelerada de pérdida de masa ósea estaría exagerada y se prolongaría en el tiempo (15 a 20 años) condicionando la aparición de osteoporosis (tipo I).

Esta forma de osteoporosis es la más frecuente y afecta a las mujeres entre los 50 y los 70 años y a los hombres hipogonadales en una relación 6:1.

- Hipótesis estrogénica

Desde los estudios de Albright la deficiencia estrogénica se ha considerado la principal causa de osteoporosis que afecta a mujeres postmenopáusicas y a otras mujeres en circunstancias particulares similares, como ocurre en la amenorrea secundaria a la actividad física deportiva competitiva, donde existe hipoestrogenismo.

El déficit estrogénico también sería responsable de algunos casos de osteoporosis masculina por su influencia sobre el complejo enzimático aromatasa, que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos.

Esta hipótesis estrogénica fue avalada por el descubrimiento de los receptores estrogénicos en las células osteoblásticas⁶⁷⁻⁶⁸, y de las citoquinas involucradas en la resorción ósea que son liberadas bajo el estímulo del déficit estrogénico. Sin embargo, la deficiencia estrogénica no explica otros tipos de osteoporosis como la que se desarrolla por la inmovilización prolongada.

Por otro lado, la terapia de reposición estrogénica continúa siendo uno de los tratamientos eficaces para la osteoporosis en la mujer.⁶⁹⁻⁷⁰

La deficiencia estrogénica tiene efectos esqueléticos y extraesqueléticos.

a) Los efectos esqueléticos los podemos subdividir en:

- a. efectos esqueléticos directos
- b. variaciones en la respuesta ósea a la PTH
- c. relación entre PTH y estrógenos

a.a) Efectos esqueléticos directos

- ✓ *Incremento neto en la resorción ósea* (los marcadores de resorción aumentan casi en un 90%)
- ✓ *Aumento de la excreción renal de calcio*
- ✓ *Disminución de absorción intestinal de calcio*
- ✓ *Leve inhibición de la secreción de PTH*

Los estrógenos actúan en el hueso a través de receptores en los osteoblastos y en los osteoclastos. La resorción ósea no sería compensada por la formación⁷¹ con la consiguiente pérdida de masa ósea.

La osteoclastogénesis inducida por la deficiencia estrogénica estaría en relación con el aumento de interleucina 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral α (TNF α). En modelos en animales⁷², la pérdida ósea secundaria a la castración, se ha relacionado con un aumento en la linfopoyesis β inducida por la interleucina 7 (IL-7). Esto llevaría a un aumento en la formación de preosteoclastos.

Se ha postulado que la deficiencia de estrógenos promueve una disminución de la respuesta ósea a la carga y por ende un desequilibrio entre la formación y la resorción óseas. Los osteocitos contribuyen al equilibrio entre ambos procesos ya que poseen receptores estrogénicos. El desequilibrio que ocurre en la deficiencia de estrógenos podría ser secundario a una disminución del número o la función de los osteocitos. La disminución de la concentración de estrógenos produce apoptosis de los osteocitos.⁷³

a.b) Variaciones en la respuesta ósea a la PTH

- ✓ *Niveles de PTH levemente disminuidos o normales* (en la menopausia temprana)
- ✓ *Hiperparatiroidismo secundario* (en la menopausia tardía).

El aumento de la resorción (90%) y de la formación (45%) podría explicarse por un aumento de la sensibilidad del hueso a la PTH u otros agentes inductores de la resorción ósea.

Los estrógenos inhiben la formación de osteoclastos inducida por la PTH y actúan directamente sobre las células hematopoyéticas inhibiendo la producción de células del linaje osteoclástico.⁷⁴

a.c) Relación entre PTH y estrógenos

El recambio óseo y por lo tanto su balance normal estarían influenciados incluso por concentraciones muy bajas de estrógenos⁷⁵ y éstos, a su vez, condicionarían los niveles de PTH.

La disminución de la concentración de estrona y estradiol en mujeres añosas (60-76 años) promovió un aumento de los marcadores de resorción PYR y D-PYR y la estimulación de PTH. La administración de letrozole, inhibidor de la aromatasa (enzima que regula la conversión de andrógenos en estrógenos), produjo en estas mujeres un descenso de estrona y estradiol con el incremento de los marcadores de resorción mencionados.

b) Efectos extraesqueléticos de los estrógenos

Varios autores han documentado la acción positiva de los estrógenos sobre el balance cálcico.

b.a) Efectos intestinales

Pueden alterar el metabolismo de la vitamina D: el tratamiento estrogénico en mujeres deficientes aumenta los niveles de 1,25 (OH)D libre y la absorción intestinal

de calcio⁷¹. La deficiencia de estrógenos subregula el número y la afinidad de los receptores de vitamina D en el intestino. La terapia con estrógenos y hormona de crecimiento tiene un efecto opuesto sobre esos receptores.⁷⁶

b.b) Efectos renales

La terapia hormonal puede *aumentar la resorción tubular de calcio*.⁷⁷

b.c) Efectos sobre la PTH

Los estrógenos pueden *regular la secreción de PTH* actuando en forma independiente de las concentraciones de calcio y vitamina D.

- Hipótesis cálcica

Los primeros trabajos que avalan esta hipótesis corresponden a Nordin, quien en 1960 consideró que el déficit de calcio debía desempeñar un papel fundamental en la fisiopatología de la osteoporosis.

En la menopausia existe un balance negativo de calcio, dependiente del déficit estrogénico, que contribuye a disminuir la absorción intestinal de calcio y a aumentar su eliminación renal.⁷⁷

Hoy en día no existen dudas acerca de que la suplementación con calcio y vitamina D es un aspecto importante del tratamiento de la osteoporosis en la mayoría de sus tipos.⁷⁸

La actividad de la PTH es normal o está ligeramente disminuida en este tipo de osteoporosis, probablemente como mecanismo compensatorio para mantener la homeostasis cálcica en la situación de un estado hiperresortivo óseo.

Desde el punto de vista clínico, la osteoporosis se desarrolla de manera silenciosa, hasta que se produce una fractura. Este tipo de osteoporosis se caracteriza por la ocurrencia de fracturas en aquellos huesos con tejido predominantemente trabecular (50-75%), como los cuerpos vertebrales dorsales y lumbares, el antebrazo distal, el tobillo y el maxilar inferior. Esto último puede originar la pérdida de piezas dentarias⁷⁹. Las fracturas que afectan los cuerpos vertebrales pueden ser de tipo "crush" (colapso) y comprometer más del 25% de la altura del cuerpo vertebral y a menudo son dolorosas.

¿Cómo actuaría la deficiencia de calcio?

La restricción dietética de calcio (menos de 300 mg/día) promueve hiperparatiroidismo secundario con hipocalciuria e hipocalcemia, aumento de la resorción ósea y una reducción en la síntesis del colágeno.⁸⁰ La normalización de la ingesta de calcio revierte estas perturbaciones.

La absorción neta de calcio en mujeres añosas (mayores de 60 años) se mantiene a expensas de un aumento de PTH y de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁸¹

Riggs demostró que el aporte de 2.200 a 2.700 mg de calcio diario en mujeres de 70 años prevendría el hiperparatiroidismo secundario y el aumento de desoxipiridinolina (D-PYR) que padecían aquellas que solo ingerían 500 a 1.000 mg.⁸²

Según diferentes autores, el beneficio del aporte del calcio es mayor cuanto mayor es el deterioro de la masa ósea y menor la ingesta habitual de calcio sérico.

4.1.B Osteoporosis de tipo II o senil

En 1968 Newton-John y Morgan postularon un modelo de osteoporosis relacionado con el envejecimiento que sugería que la pérdida de masa ósea sería un proceso constante y universal dependiente del pico de masa ósea alcanzado.

En este tipo de osteoporosis se identifican tres causas fundamentales: el hiperparatiroidismo secundario, el deterioro de la formación ósea a nivel celular y el déficit nutricional de vitamina D. Sin embargo, también existen evidencias que sugieren la contribución del déficit estrogénico como condicionante de osteoporosis en edades avanzadas.

Con el proceso de envejecimiento, la absorción intestinal de calcio se ve disminuida por resistencia intestinal a la 1,25 dihidroxivitamina D₃ y disminución de la concentración del receptor intestinal para la vitamina D. Los valores de 1,25 (OH)₂D suelen ser bajos aún con valores aceptables de 25 hidroxivitamina D por deterioro de la conversión renal de 25 (OH)D a 1,25 (OH)₂D. Esta situación es condicionante de hiperparatiroidismo secundario.

La osteoporosis de tipo II puede presentarse a cualquier edad y afecta a mujeres y hombres en una proporción 2:1, sobre todo después de los 70 años.⁷¹

4.2 Osteoporosis de tipo III o secundaria

Se conocen con este término a aquellas formas de osteoporosis que se originan como consecuencia de una afección preexistente genética o adquirida y cuya fisiopatología, evolución y tratamiento dependen de esa determinada afección. En el cuadro N° 15 se enumeran la mayoría de las enfermedades que generan osteoporosis secundaria.

<ul style="list-style-type: none">• ENFERMEDADES GENÉTICAS Osteogénesis imperfecta, Síndrome de Ehlers-Danlos, Homocistinuria, Marfan, Hipofosfatasa, Síndrome de Turner, Síndrome de Riley-Day• ENFERMEDADES ADQUIRIDAS <i>Estados hipogonadales:</i> Amenorrea de las atletas, Anorexia nerviosa, Hiperprolactinemia, Panhipopituitarismo <i>Enfermedades hematológicas:</i> Mieloma múltiple, Enfermedades linfoproliferativas, Mastocitosis sistémica <i>Enfermedades endócrinas/metabólicas:</i> Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo primario, Diabetes Mellitas, Hemocromatosis, Acromegalia, Osteodistrofia renal <i>Drogas:</i> Glucocorticoides, Diuréticos, Anticoagulantes, Anticonvulsivantes, Quimioterápicos, Hipervitaminosis A, Tiroxina <i>Otras:</i> Inmovilización, Embarazo, Lactancia, Enfermedades inflamatorias intestinales, Enfermedad celíaca, Gastrectomía, Fibrosis quística, Alcoholismo, Tabaquismo

CUADRO N° 15. Enfermedades que generan Osteoporosis Secundaria

4.3 Osteoporosis de tipo IV: Osteoporosis idiopática juvenil o del adulto joven

La osteoporosis idiopática juvenil, como su nombre lo indica, es de causa desconocida y afecta a individuos jóvenes previamente sanos. Es una entidad poco frecuente que suele comenzar antes de la pubertad, tiene una evolución de varios

años y se resuelve espontáneamente al concluir la maduración sexual del individuo. Se diagnostica por exclusión, luego de haber descartado causas genéticas y algunas alteraciones metabólicas adquiridas.

Esta entidad a menudo se manifiesta inicialmente con fracturas espontáneas de huesos largos y de vértebras, que dificultan la deambulación y originan pérdida de altura y cifoescoliosis; esta última ocasionalmente genera alteraciones respiratorias restrictivas e incapacidad física.

Si bien su etiología no se conoce, en algunos pacientes se ha detectado un balance cálcico negativo que se normaliza en la fase de recuperación; en otros pacientes se ha postulado una alteración en la fase de formación ósea, que en adultos jóvenes se relaciona con una disminución de la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina I. Sin embargo, algunos sugieren que obedece a un déficit de 1,25 dihidroxivitamina D y otros postulan el déficit de calcitonina.

4.4 Osteoporosis de tipo IV o localizadas

Se denomina osteoporosis localizada o regional a aquella osteoporosis confinada en un área corporal determinada, a menudo localizada en el esqueleto apendicular.

La osteoporosis que se origina en un miembro pléjico (por desuso), inmovilizado por un yeso (desuso), enfermedad de Sudek o algodistrofia (hiperactividad simpática) y la osteoporosis transitoria de la cadera son ejemplos de este tipo de osteoporosis.

Conclusión

Todo intento de clasificación persigue un objetivo académico de simplificación y ordenamiento. Aunque desde un punto de vista eminentemente práctico, todos los tipos de osteoporosis podrían ser considerados como secundarios. La osteoporosis de tipo I, secundaria al déficit estrogénico; la osteoporosis de tipo II, secundaria a las alteraciones endocrino-metabólicas asociadas al envejecimiento; la osteoporosis tipo III, secundaria al padecimiento de varias patologías y al uso de algunos fármacos; la osteoporosis tipo IV secundaria a un pico de masa ósea bajo y posibles alteraciones endocrino-metabólicas y la osteoporosis tipo V, secundaria a traumatismos y posibles alteraciones óseas localizadas.⁸³

5. TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis debe ser individual basándose en el diagnóstico diferencial y adaptando este tratamiento a la dinámica de la enfermedad.

También es necesario considerar los factores de riesgo asociados (cáncer de mama, cardiovasculares, etc.) y la conformidad del paciente.

Estado actual de la terapia

- Alivio del dolor, que es un obstáculo para la movilización general.
- Inhibición del aumento de la resorción ósea.
- Reducción del índice de nuevas fracturas.
- Estimulación de la formación de nuevo tejido óseo.

Terapia futura ideal

- Optimización de la calidad ósea (creación de nuevo hueso).
- Corrección de la remodelación ósea normal e incremento de la capacidad de recuperación ósea.

5.1 Terapia farmacológica

El calcio y la vitamina D deben estar presentes en todos los tratamientos con otros fármacos (antiresortivos o estimulantes de la formación). Debemos tener presente que la ausencia de ellos es una falta de mejoría de la DMO en dichas terapias.

El aporte adecuado de calcio continúa siendo motivo de controversia. En Estados Unidos el NIH consideró en 1994 como requerimientos de calcio a las siguientes cantidades según edad y situaciones fisiológicas o patológicas:⁸⁴

Grupo	Requerimiento de calcio
Mujeres adultas	1.000 mg/día
Embarazo / lactancia	1.200 – 1.500 mg/día
Mayores de 65 años	1.500 mg/día

Estas cifras son válidas para toda la población, sanos y osteoporóticos y puede obtenerse de alimentos lácteos o de fármacos.

Habitualmente se sugiere prevención con alimentos en los sujetos sanos, y aporte de fármacos en los osteoporóticos.

En nuestro país el Departamento de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) realizó una encuesta alimentaria en mujeres mayores de 20 años, registrando un consumo promedio de 613 mg/día, con un rango de 11 a 2469 mg/día.⁸⁵

También debemos tener en cuenta que hay muchos factores que determinan la biodisponibilidad del calcio (constituyentes dietéticos, las hormonas, las drogas, el nivel de actividad física, edad, raza, factores genéticos, presencia de trastornos gastrointestinales como la mala absorción, etc.)

Debido a que es menester de nuestra práctica implantológica asesorar a los pacientes acerca de su dieta, creo oportuno mencionar los *factores dietéticos que alteran la absorción intestinal del calcio*:

a) Fibra

Las fibras de la dieta son los componentes del material vegetal indigerible por las enzimas del sistema digestivo de los mamíferos. Los componentes más importantes son los polisacáridos que no son almidón (celulosa, β -glucanos, hemicelulosas, pectinas y gomas).

Una dieta habitual puede contener entre 5-15 g/día y las recomendaciones sugieren un consumo de 15-20 g/día. Su incremento podría interferir con la absorción de calcio. Los alimentos más comunes ricos en fibra son el salvado de trigo y la soja.

b) Fitato

El ácido fítico es la forma en la que se deposita el fitato en las leguminosas y los cereales. Químicamente es hexafosfato de inositol (1 mol capaz de unirse a 3 o 6 moles de calcio formando fitato de calcio prácticamente insoluble e inabsorbible).

Contienen fitatos: la soja y el salvado de trigo.

c) Oxalato

El oxalato de calcio se encuentra principalmente en los vegetales de hoja verde y en las leguminosas. El oxalato de calcio sintético puro se absorbe al menos 2 veces mejor que el calcio de la espinaca, probablemente debido al tamaño del

cristal del oxalato (mayor en la espinaca). De todos modos la absorción del oxalato de calcio se realiza sin disociación (molécula intacta), y la biodisponibilidad del calcio que contienen está disminuida.

Cuando se consume leche junto con oxalato de calcio no hay interferencia del oxalato sobre el calcio de la leche.

d) Cafeína

Actualmente se cree que es relativamente poca la influencia de la cafeína con la economía del calcio. Una taza de café puede deteriorar el balance de calcio en sólo 3 mg (reduciendo la absorción). Por lo tanto la interferencia es escasa y podría atenuarse aún más con el agregado de 1 o 2 cucharaditas de leche en la taza de café.

e) Fósforo

No hay efecto aún con un gran incremento de las cantidades de fósforo en el balance del calcio, con ingestas bajas, iguales o altas de calcio. Pero la *pérdida fecal de calcio aumenta levemente con la ingesta de fósforo* y entonces la absorción neta de calcio disminuye pero no es un efecto en el proceso de absorción.

De todos modos evitar el exceso de fósforo, no superando los 1.200 a 1.500 mg/día es una recomendación saludable.

f) Grasas

No hay relación entre la ingesta de grasa y la absorción de calcio en adultos normales, sin embargo existe un efecto beneficioso porque su presencia enlentece el vaciamiento gástrico.

g) Hidratos de carbono

El efecto de los hidratos de carbono es inespecífico. Aunque la lactosa y la glucosa incrementan la absorción de calcio posiblemente a través de la estimulación del movimiento de agua y la concentración de calcio no absorbido en la luz intestinal.

h) Lactosa

La lactosa, que aumenta la absorción de calcio por difusión, principalmente en el íleon, probablemente actúe cambiando la osmolaridad y alterando las uniones entre las células epiteliales. El calcio acompañado de lactosa se absorbe en un 60% frente al 30% del calcio deslactosado.

i) Sodio

Un incremento en el sodio de la dieta produce pérdida renal de calcio, se incrementa la PTH, hay pérdida ósea y un incremento en la secreción de calcitriol.

Por lo tanto se sugiere que no se consuma más de 100 mEq de Na/día.

j) Proteínas

Cuando se incrementa la ingesta de proteínas, aumenta el calcio urinario como nutriente aislado en forma proporcional, en cambio no ocurre ningún cambio en la absorción de calcio y en su excreción fecal. Entonces el incremento de la calciuria produce un balance negativo. Se produce por la combinación del incremento de calcio y la tasa de filtración glomerular y por la disminución de la reabsorción tubular de calcio. Con respecto a la calcemia, no hay cambios. La duplicación de la ingesta proteica resulta en un incremento aproximado del 50% en la calciuria.

Por lo tanto las proteínas consumidas en exceso (>1g/Kg/día) resultan en una menor retención de calcio y entonces aumenta el requerimiento del mineral.

En los casos de osteoporosis establecida hay que manejar correctamente el aporte proteico dado que la densidad de la mineralización es correlativa a la ingesta proteica e inversamente proporcional a la pérdida ósea.

k) Vitamina K

La vitamina K es necesaria para la gammacarboxilación del ácido glutámico en una larga serie de proteínas. Las proteínas óseas relacionadas son la osteocalcina y la nefrocalcina.

En el *déficit de vitamina K, disminuye la osteocalcina*, falla la carboxilación y se producen *defectos en la mineralización*.

A continuación daré respuesta a interrogantes propios y de las pacientes a las cuales debemos asesorar.

✓ ¿Cómo ingerir el calcio? ¿En dosis únicas o divididas?

Debido a que la absorción intestinal de calcio es inversamente proporcional a la carga administrada, la ingesta de calcio en dosis divididas se acompaña de una absorción intestinal de calcio proporcionalmente mayor.

La administración de 1.500 mg de calcio en una, dos o tres tomas se acompaña de diferencias significativas en el porcentaje de absorción total de calcio, que es un 30% mayor después de tres tomas de 500 mg de calcio cada una. Además incorporar calcio a lo largo del día permite mantener constante la calcemia, con lo que se evitan incrementos significativos de resorción ósea, sobre todo durante la noche.

✓ ¿Cuándo ingerir el calcio? ¿Antes de las comidas, durante ellas o después?

El calcio debe ingerirse durante las comidas. El calcio se absorbe mejor cuando se administra junto con las comidas (aún en personas con aclorhidria). Este incremento en la absorción de calcio puede explicarse porque el alimento ingresa desde el estómago al duodeno en pequeños pulsos (a medida que el píloro se abre y se cierra); esto permite que el tiempo de contacto absorptivo entre el calcio y la superficie duodenal sea mayor.

✓ ¿Qué tipo de calcio ingerir?

Desde el punto de vista de la ingesta de calcio propiamente dicha no es importante si su origen es nutricional o suplementario (farmacológico).

Sí, debemos tener en cuenta que sin la ayuda de los suplementos de calcio, es muy difícil cubrir los requerimientos diarios de este nutriente.

✓ ¿Cuáles son los alimentos que poseen una cantidad abundante de calcio?

Más importante que poseer una cantidad abundante de calcio es que el calcio sea biodisponible. Es decir que la sal de calcio se desintegre por completo en el tubo digestivo, para que luego sea absorbida más fácilmente.

Es así que por ejemplo, el calcio proveniente de los diferentes lácteos no se absorbe de igual manera ni posee el mismo efecto biológico. Así algunos estudios demuestran que el calcio proveniente del queso es más efectivo que el de la leche líquida y que el calcio proveniente de la leche en polvo y el yogurt también es más

efectivo que el de la leche líquida⁸⁶, tanto del punto de vista farmacocinético como farmacodinámico.

El calcio proveniente de varios vegetales (soja, brócoli, espinaca, semillas de sésamo) posee baja biodisponibilidad, motivo por el cual estos vegetales no deberían considerarse una fuente nutricional de calcio.

En el Cuadro N° 16 se resume la respuesta a esta pregunta.

ALIMENTO	PORCION	CONTENIDO DE CALCIO (mg)
Leche	250 ml (1 taza)	315
Crema	250 ml (1 taza)	301
Queso estacionado	50 g	350
Queso de barra	50 g	254
Queso mozzarella	50 g	269
Yogurt	175 g (3/4 taza)	292
Yogurt bebible	175 g (3/4 taza)	186
Porotos blancos, cocidos	250 ml (1 taza)	170
Espinacas, cocidas	125 ml /1/2 taza)	129
Ricota	60 ml (1/4 taza)	103
Naranja	1 (mediana)	52
Garbanzos	250 ml (1 taza)	84

CUADRO N° 16: Contenido de calcio en diversos alimentos

✓ ¿Qué tipo de suplementos?

Los suplementos de calcio pueden presentarse en diversas formas galénicas: comprimidos masticables, tabletas, pastillas, cápsulas, gránulos, caramelos, jarabes, comprimidos efervescentes, asociados con diversas sales como carbonato, citrato, fosfato, lactato, gluconato o biolato. Por otra parte pueden presentarse solas o combinadas con otras sales de calcio o con vitamina D.

✓ ¿Se absorbe adecuadamente el calcio ingerido?

El calcio se absorbe principalmente a nivel del duodeno y del yeyuno-íleon a través de dos mecanismos: uno activo saturable (duodenal), vitamina D dependiente, y otro pasivo (yeyuno-íleon) paracelular.

Se ha establecido que aunque la absorción intestinal de calcio varía de una persona a otra, decrece en forma lineal después de los 50 años en la mujer y de los 60 años en los hombres.

Después de ingerido, una parte es absorbida y otra eliminada por las heces que forma parte del denominado “calcio dietético no absorbido” para diferenciarlo del calcio endógeno excretado después de haber sido absorbido.⁸⁶

Normalmente, después de una ingesta diaria de 1.000 mg de calcio, se absorben 300 mg por el tracto gastrointestinal; esta cantidad sólo alcanza para compensar las pérdidas endógenas de calcio: se pierden 150 mg por materia fecal (calcio dietético absorbido y posteriormente excretado en los jugos digestivos y con las células mucosas rotas), 20 mg por la piel y 130 mg por la orina. En consecuencia, una ingesta de 1.000 mg de calcio, es la cantidad mínima necesaria para mantener un balance neutro (300 – 300 = 0).

Una absorción intestinal deficiente de calcio puede deberse a factores endógenos o exógenos.

Los factores exógenos están relacionados con el tipo de sal utilizada, la calidad de desintegración y el uso de quelantes de calcio.

Los factores endógenos están relacionados con el individuo: grado de acidez del jugo gástrico, integridad de la mucosa intestinal, presencia de receptores intestinales de vitamina D (VDR), resistencia de los VDR a la vitamina D y concentraciones sanguíneas de vitamina D.⁸⁶

La hipoestrogenemia (menopausia), el envejecimiento, el uso crónico de corticoides, las enfermedades del tubo digestivo, el síndrome de malabsorción, la enfermedad celíaca, etc., se asocian con la absorción deficiente de calcio. La administración de vitamina D puede corregir esta anomalía en la mayoría de los pacientes.

✓ ¿Cuáles son los efectos adversos potenciales de la ingesta de calcio?

Algunos de los efectos indeseables observados durante la terapia con calcio son intolerancia digestiva, meteorismo y estreñimiento.

La hipercalciuria puede presentarse en individuos con historia previa de litiasis renal o en pacientes tratados con calcio más calcitriol. Paradójicamente, la hipercalciuria ocasionada por un incremento de la resorción ósea, cede con el tratamiento sustitutivo con calcio.

✓ ¿La ingesta excesiva de calcio es tóxica o peligrosa?

Dentro del rango de las ingestas probables de calcio, exhibe muy pocas o ninguna manifestación que pueda considerarse tóxica.

En cuanto al **aporte de vitamina D**, cabe decir, que por muchos años tanto la vitamina D como sus metabolitos se usaron solo ante deficiencias declaradas, como raquitismo, osteomalacia y osteodistrofia renal. Posteriormente cuando se descubrió la “hipovitaminosis D subclínica” como un fenómeno frecuente, no solo en ancianos y sujetos que viven enclaustrados en instituciones sino también en personas aparentemente sanas, de edad media, surgió la necesidad de reponer vitamina D como tratamiento preventivo de la osteoporosis.

De esta manera, “deficiencia” de vitamina D produce osteomalacia, mientras que “insuficiencia” *altera la homeostasis del calcio y el metabolismo del esqueleto*. Tradicionalmente se consideró 10 mg/ml como el valor de 25(OH)vitD límite para considerar “deficiencia”. Niveles inferiores a 12 mg/ml se asociaron a hiperparatiroidismo secundario, aumento del turnover y DMO disminuida en la cadera, y a menor fuerza muscular en hombres y mujeres. El límite umbral entre “insuficiencia” y “deficiencia” de vitamina D ha sido motivo de controversia y puede definirse ahora por el efecto biológico más importante que se observa en la insuficiencia, y esto es el aumento de PTH. Se ha reportado que un número importante de personas tienen valores de 25(OH)vitD disminuidos en artículos norteamericanos y europeos. En nuestro país Ladizerski y Olivieri en 1993 estudiaron a pacientes de Bs.As., Ushuaia y en campaña antártica, mientras que Plantalech⁸⁷ evaluó a ancianos institucionalizados. Malabanan⁸⁸ estableció en 20 mg/ml el valor límite de 25(OH) vitD plasmática a partir del cual la adición de vitamina D produce o no descenso de la PTH. Este umbral fue confirmado posteriormente en nuestro medio por Fradinger. Olivieri, Salerni y Plantalech que presentaron estudios sobre la incidencia de causas secundarias de osteoporosis, y en todos el déficit de vitamina D fue la causa más frecuente.⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹

✓ ¿Cuál es el requerimiento diario de Vit.D?

En el Reino Unido está fijado en 400 UI, mientras que en EEUU y Canadá es de 200 UI en menores de 50 años, de 400 UI entre los 50-70 años y de 600 UI en mayores de 70 años.

Los estudios de Chapuy de 1992 en ancianos institucionalizados y de Dawson-Hughes en pacientes ambulatorios que mostraron prevención de fracturas con tratamiento combinado de Ca y VitD pueden hacer cambiar esta recomendación a 800 UI/día.⁹²

En el segundo estudio de Chapuy (Decalyos II)⁹³ los ancianos que recibieron placebo tuvieron un Riesgo Relativo (RR) de fractura de cadera de 1,69 comparado con el grupo que recibió 1.200 mg de calcio + 800 UI de VitD, como en el estudio original de 1992 con un RR de 1,7. La DMO del cuello femoral disminuyó 2,3%/año con placebo y no se modificó con Ca + VitD, mientras que en el radio distal perdieron de manera semejante los dos grupos. Un porcentaje similar de pacientes tuvieron "caídas" en los dos grupos, por lo que el efecto benéfico del Ca + VitD probablemente sea por aumentar la resistencia ósea al estabilizar la DMO y especialmente disminuir el recambio óseo, ya que este último es un factor de riesgo independiente para fracturas de cadera. En el primer estudio de Chapuy, con igual esquema de tratamiento, la DMO aumentó 2,7% con tratamiento y disminuyó 4,6% con placebo, y las fracturas de cadera se redujeron a un 43% a los 18 meses y a un 25% a los tres años, mientras que en el de Dawson-Hughes con pacientes domiciliarios de ambos sexos que recibieron 500 mg de Ca + 700 UI de VitD hubo aumento del 0,5% vs disminución del 0,7% con placebo (p=0,002) en cuello femoral, pero con reducción significativa de fracturas no vertebrales.

Por lo antedicho se ha propuesto como dosis recomendada de vitamina D en adultos no expuestos al sol: 800 – 1.000 UI.

✓ ¿Hay una relación entre vitamina D y fuerza muscular?

Sí, desde hace años se ha descrito la acción de la vitamina D en las células musculares. En el déficit de vitamina D se encontró menor fuerza muscular y mejoría con el tratamiento.⁹⁴

Antiresortivos

Se llaman antiresortivos a los fármacos que inhiben la actividad de los osteoclastos. En los últimos años se ha demostrado su notable eficacia en el tratamiento de la osteoporosis.

Podemos mencionar:

- 1) Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)
- 2) Raloxifeno
- 3) Bifosfonatos { Alendronato
Risedronato
Ibandronato
Pamidronato
Zoledronato
- 4) Calcitonina

1) TRH

La Terapia de reemplazo hormonal es un medicamento que contiene una o más hormonas femeninas, por lo general estrógenos más progestágeno (progesterona sintética). Algunas mujeres reciben solo estrógenos (por lo general las que se les ha realizado la histerectomía).⁹⁵

La TRH se utiliza con más frecuencia para tratar los síntomas de la menopausia como “oleadas de calor”, resequedad vaginal, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño y disminución del deseo sexual. Este medicamento se puede suministrar en forma de píldora, parche o crema vaginal.⁹⁶

Con la base de los estudios preliminares muchos médicos solían creer que la TRH podría ser benéfica para reducir el riesgo de enfermedad cardíaca y fracturas óseas provocadas por la osteoporosis, además de tratar los síntomas de la menopausia. Los resultados de nuevos estudio de la WHI (Women’s Health Initiative) 2002, 2004, han llevado a los médicos a revisar sus recomendaciones frente a la TRH. Los riesgos de la TRH a largo plazo son cáncer de mama, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y coágulos sanguíneos.⁵⁴⁻⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹⁻¹⁰⁰

2) Raloxifeno

El raloxifeno pertenece a una clase de medicamentos llamados moduladores receptores selectivos de estrógeno. Funciona al actuar similar al estrógeno y aumenta la DMO sin estimular el endometrio o el tejido mamario y consigue además regular el metabolismo del colesterol.¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³

3) Bifosfonatos

Los bifosfonatos se adhieren a la superficie de los cristales de hidroxapatita por un proceso de adsorción química¹⁰⁴ y mediante un mecanismo físico químico similar al del pirofosfato, dificultan la cristalización y la agregación de nuevos cristales, así como su disolución.¹⁰⁵

Los bifosfonatos impregnan la superficie ósea y cuando comienza la resorción del hueso, se libera y es captado por el osteoclasto deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para continuar la resorción ósea.¹⁰⁶

Algunos bifosfonatos interfieren con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclásticas en osteoclastos maduros, en la quimiotaxis, su adherencia al hueso¹⁰⁷ e induciendo apoptosis (muerte celular programada).¹⁰⁸ También pueden actuar indirectamente estimulando la formación de precursores de los osteoblastos¹⁰⁹, incrementando su número y diferenciación y permitiendo que estas células liberen sustancias que inhiben a los osteoclastos. Otros inhiben la producción de interleukina 6.¹¹⁰

A pesar de que los bifosfonatos tienen similares estructuras moleculares y mecanismos de acción común, existen entre ellos diferencias en su potencia y toxicidad.

Los bifosfonatos orales, especialmente alendronato, risedronato, ibandronato son la primera línea de tratamiento en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica especialmente si tienen fracturas preexistentes.¹¹¹ Los dos primeros lo son también para el tratamiento en la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis del varón.¹¹¹ El uso de bifosfonatos para el tratamiento

de la osteoporosis en mujeres premenopáusicas, cuando no se han identificado causas secundarias, no puede recomendarse todavía, aunque puede ser considerado.

Estas drogas deben administrarse con conocimiento de la función renal. No hay consenso con su administración en mujeres de edad fértil.

El **alendronato** a la dosis de 10 mg por día (ó 70 mg semanales), administrado por 3 años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en alrededor del 50% en pacientes con una fractura vertebral previa; el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) es de alrededor de 45 para evitar una fractura vertebral por año, y de alrededor de 270 para evitar una fractura de cadera. El alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 48% a lo largo de 3 años en pacientes sin fracturas vertebrales previas; en este caso el NNT es aproximadamente 250.¹¹²⁻¹¹³⁻¹¹⁴⁻¹¹⁵

La asociación de alendronato y terapia de reemplazo hormonal produce mayor ganancia de DMO que cada tratamiento en forma aislada, a pesar de que no hay evidencia directa de mayor reducción en la tasa de fracturas con dicha asociación.

El **risedronato** a la dosis de 5 mg por día (ó 35 mg semanales), administrado por 3 años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 45%, y la de fracturas no vertebrales en un 36% en pacientes sin una fractura vertebral previa. A pesar de que también en la población añosa se mantiene la relación inversa entre la DMO y el riesgo de fractura de cadera, el risedronato no redujo la incidencia de este tipo de fractura en pacientes mayores de 80 años no seleccionadas en base a su DMO.¹¹⁶ Esta droga ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de varones con osteoporosis, en base a estudios que prueban tanto el incremento de la DMO como la disminución de la tasa de fracturas.¹¹⁷

La adherencia al tratamiento con estas drogas es mejor cuando la administración es semanal en vez de diaria.¹¹⁸

El **ibandronato** v.o. en dosis de 2,5 mg diarios (ó 20 mg intermitente –día por medio hasta completar 12 dosis, con repetición del ciclo cada 3 meses–) redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 62%¹¹⁹; un análisis *post-hoc* de pacientes que tenían un *T-score* en cuello femoral inferior a -3,0 mostró reducción del 69% en la incidencia de fracturas periféricas.¹¹⁹ La forma farmacéutica en comprimidos de 150 mg está disponible para uso mensual. Se espera que este intervalo de administración mejore la adherencia de los pacientes.¹¹⁸⁻¹²⁰⁻¹²¹

Los **bifosfonatos administrados por vía intravenosa (pamidronato e ibandronato)** deben considerarse en mujeres intolerantes a bifosfonatos orales, o que no puedan recibir otra medicación.

La dosis de **pamidronato** es de 30-60 mg cada 3 meses, y se administra diluido en 250 cc de solución isotónica, que se gotea en 2-3 horas. La frecuencia de efectos colaterales serios del pamidronato trimestral es bajísima.¹²²

El **ibandronato** puede indicarse a la dosis de 2 mg cada 2 meses ó 3 mg cada 3 meses, en inyección intravenosa lenta y sin diluir; los efectos sobre la DMO y los marcadores del recambio no son inferiores a los observados con la dosis oral diaria de 2,5 mg, lo que permite inferir un similar efecto anti-fractura de esta forma de administración.¹²³

El **zoledronato** es el más potente de estos compuestos. Su indicación ha sido aprobada en hipercalcemias malignas y enfermedad de Paget. Recientemente se han publicado los resultados de su uso en el tratamiento de la osteoporosis donde luego de 3 años de tratamiento muestra una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales en un 70%, de cadera de un 41 % y de fracturas no vertebrales de un 25 %.¹²⁴ Además, hay evidencia de su eficacia en la prevención secundaria de fracturas, luego de su comparación con placebo en un numeroso grupo de pacientes que habían sufrido fractura de cadera.¹²⁵ Su utilización para el tratamiento de la osteoporosis ha sido aprobada recientemente por la FDA (*Food and Drug Administration, USA*), pero su indicación en esta enfermedad no ha sido aún autorizada por las autoridades regulatorias argentinas.

Los bifosfonatos se acumulan en el tejido óseo y permanecen en él durante muchísimo tiempo; recientemente se ha planteado la cuestión de la seguridad de los tratamientos crónicos con estas drogas. Ya hay seguimientos de cohortes tratadas con alendronato durante 10 años, sin que se haya observado pérdida del efecto antifractura.¹²⁶ Por otra parte, el beneficio de los bifosfonatos se mantiene cuando son suspendidos después de 3-6 años de administración continua.¹²⁷ En pacientes con riesgo bajo o moderado de fracturas, puede considerarse la interrupción del tratamiento con un bifosfonato luego de ese lapso.¹²⁸⁻¹²⁹

4) **Calcitonina**

Desde el punto de vista fisiológico la calcitonina tiene una acción hipocalcemiante por inhibición de la actividad osteoclástica. Contribuiría en la preservación del esqueleto en los períodos de balance negativo como el embarazo y la lactancia.

Cuando la calcitonina es utilizada en dosis farmacológicas induce una profunda depresión de la actividad osteoclástica, inhibiendo la actividad citoplasmática indispensable para la resorción ósea y en dosis elevadas provoca pérdida del ribete de los osteoclastos y su alejamiento de las superficies de reabsorción.¹³⁰ Otra de las acciones consiste en una reducción en su número en las superficies de resorción por inhibición de la función de los precursores inmaduros.

Sin embargo su administración plantea muchos problemas: debe administrarse muy continuamente por inyección intramuscular, aunque existe una forma intranasal pero produce muchas alergias. Por lo tanto su uso queda reservado a aquellas mujeres que ya tienen una osteoporosis establecida, que requieren un tratamiento que aumente su DMO y no toleran los bifosfonatos. Su uso fue aprobado por la FDA en hipercalcemia maligna, enfermedad de paget y osteoporosis posmenopáusica.¹³¹⁻¹³²

En síntesis, los Estrógenos, Raloxifeno, Bifosfonatos (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato) y Calcitonina han evidenciado aumento de la DMO y una disminución de la incidencia de fracturas vertebrales que excede a la prevista por la mejora densitométrica. Se especula que la disminución notable del turnover, especialmente con Bifosfonatos y Raloxifeno, explicaría esta paradoja.

La resorción aumentada produce perforaciones en las trabéculas, pérdida de su conectividad y alteración de la microarquitectura vertebral, por lo que se ha considerado que el turnover incrementado podría ser un factor de riesgo para fracturas incluso independientemente del nivel de DMO.

Solo los Bifosfonatos previnieron además las fracturas de cadera, probablemente porque son los fármacos que más incrementan la DMO.

Fármacos osteoformadores

Hay dos fármacos osteoformadores disponibles en este momento: uno es la parathormona (PTH) y el otro, el Ranelato de Estroncio.

1) Parathormona

Su administración intermitente produce, sobre todo, estimulación de la formación ósea. Varios estudios aleatorios han comprobado que, a dosis de 20 a 40 mg/día en administración subcutánea durante 18 meses, produce un incremento en la DMO y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y posiblemente, también en las no vertebrales.¹³³⁻¹³⁴

Comparada con el alendronato, la PTH produjo un mayor incremento en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y un menor riesgo de las fracturas no vertebrales.¹³⁵ La PTH (Teriparatida) ha sido aprobada tanto por la FDA como por las autoridades sanitarias europeas para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis establecida con fracturas tanto en hombres como en mujeres. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes ya fracturados debido, por una parte a la necesidad de una inyección diaria y, por otra, a su elevado costo.

2) Ranelato de Estroncio

Se trata de un nuevo agente antiosteoporótico, que se administra por vía oral a la dosis de 2 g/día. Se le atribuye un doble mecanismo de acción, con aumento de la formación ósea y disminución de la resorción, aunque la comprensión de su efecto sobre las células óseas es todavía incompleta. El aumento importante de la densidad mineral ósea a nivel de columna vertebral y cadera se debe en parte a la acumulación de estroncio en hueso.¹³⁶

Al cabo de un año de tratamiento es capaz de reducir a la mitad la incidencia de fracturas vertebrales comparado con placebo; el efecto antifractura se mantiene a lo largo de 3 años. Con respecto a las fracturas no vertebrales se observó una disminución del 16%. En un grupo de pacientes mayores de 74 años con un *T-score* inferior a -3,0 hubo una disminución de la incidencia de fractura de cadera del 36%.¹³⁷⁻¹³⁸ En un grupo de mujeres mayores de 80 años la disminución de la incidencia de fracturas vertebrales fue del 32% y las no vertebrales del 31%.¹³⁹

5.2 Medidas terapéuticas no farmacológicas

- **Actividad física**

En el adulto, la sobrecarga mecánica es tal vez el factor más importante para favorecer la formación ósea sobre la reabsorción.

La inmovilización es causa de rápida pérdida ósea, mientras que la actividad física está relacionada a una mayor densidad esquelética. El mecanismo por el cual este proceso incrementa la masa ósea no es bien conocido; al respecto se mencionan influencias neurales, vasculares, hormonales, así como la generación de campos eléctricos que favorecen el trofismo del hueso.¹⁴⁰⁻¹⁴¹ De todos modos es difícil precisar con exactitud cual es la verdadera influencia del ejercicio sobre el hueso porque no hay instrumentos de medición válidos para objetivarla, por lo que hay que ser muy cautos al sacar conclusiones sobre los informes que relacionan el trabajo físico con la masa ósea.

En todos los casos la ganancia de masa ósea es localizada, lo que sugiere que el ejercicio ejerce su efecto sobre el segmento óseo sometido a estrés mecánico.¹⁴² Se ha hallado una buena correlación entre la masa muscular y la masa ósea cuando se somete el segmento en estudio al trabajo muscular localizado, intensivo y con carga.

La importancia de la actividad física en el mantenimiento de la masa ósea tiene implicancias en la fisiopatología de la osteoporosis.¹⁴³ En los ancianos la tendencia gradual al sedentarismo contribuye a la progresión de la enfermedad. En sujetos jóvenes la actividad física contribuiría a optimizar el pico de masa ósea, previniendo en parte la aparición de osteoporosis en la vida adulta, además de otros efectos beneficiosos para la salud resumidos en el Cuadro N° 17.

CUADRO N° 17. Efectos del ejercicio	
<u>Locales</u>	<ul style="list-style-type: none">• Aumento de la masa ósea• Aumento de la masa muscular• Aumento de la fuerza muscular• Aumento de la contracción muscular
<u>Generales</u>	<ul style="list-style-type: none">• Mejora la capacidad aeróbica• Mejora la coordinación, balance y equilibrio• Mejora la respuesta neuromuscular• Aumento de los niveles de endorfinas• Contribución al bienestar psicosocial

En el diseño de un plan de entrenamiento se deben considerar el tipo, la intensidad, la frecuencia y la duración de la actividad física (Cuadro 17 A).

- Tipo

Los ideales son los ejercicios aeróbicos de carga y fortalecimiento muscular localizados.¹⁴⁴ La carga de peso desencadenada durante la marcha vigorosa, el trote y la carrera fortalece la mineralización ósea.

La capacidad aeróbica medida como consumo máximo de oxígeno no muestra correlación con el hueso pero es muy importante para alcanzar un adecuado acondicionamiento físico.¹⁴⁵

- Intensidad

Depende de la magnitud de la carga; por este motivo los gimnastas tienen mayor densidad mineral en todos los sitios evaluados cuando se los compara con otros deportistas o con gente que solo desempeña actividades cotidianas.¹⁴⁶⁻¹⁴⁷

- Frecuencia

Se aconseja tres (3) veces por semana para permitir la recuperación muscular y evitar la fatiga. En el caso de la marcha, se deben realizar entre 1,5 a 2 km diarios.

- Duración

Para objetivar los resultados se necesitan programas prolongados. Se sabe que la masa ósea adquirida con el ejercicio, se pierde una vez interrumpido éste (no existe efecto residual). Uno de los mayores problemas al evaluar un plan de actividad física, consiste en la falta de continuidad. Para evitar esto, se deben rotar los diferentes esquemas de trabajo, asociar la práctica de deportes y fomentar la actividad grupal.

CUADRO N° 17 A . Ejercicios

Tipo de ejercicios

- Isométricos
- De elongación
- De relajación
- De coordinación y equilibrio
- Posturales
- Aeróbicos
- De resistencia progresiva localizada
- De carga: - de bajo impacto
- de alto impacto

Intensidad: se gradúa en cada caso

Frecuencia 2 a 3 veces por semana
 Caminata: 1,5 a 2 km diarios

Duración: programas prolongados (más de 1 año)

Rehabilitación

El manejo de la OP desde el punto de vista de la rehabilitación consiste en dos aspectos de gran importancia:

- a) La prevención
- b) El tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones

a) Prevención de la osteoporosis

Debe estar dirigida a la población en general y en particular a las personas que padecen enfermedades discapacitantes, aquellas que reciben tratamientos con drogas que alteran la estructura ósea o las que presentan alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Se debe seleccionar el tipo de actividad más adecuado y para ello se debe hacer hincapié en el valor de la carga (actividades de bajo o alto impacto). La natación, que no tiene la misma influencia sobre la DMO dada la reducción de la carga, mejora, no obstante, el rendimiento aeróbico, mantiene el rango articular, favorece la elongación y constituye una alternativa en los pacientes con enfermedad osteoarticular.

El ejercicio en bicicleta es efectivo para mejorar la actitud física y la movilidad.¹⁴⁸

Es imprescindible instruir al paciente en el mantenimiento de una postura correcta para evitar las presiones excesivas sobre los segmentos propensos a sufrir complicaciones (contractura, aplastamiento).¹⁴⁹ Distintas medida ergométricas ayudan a mantener y mejorar la capacidad funcional con el menor estrés mecánico.¹⁵⁰ (Fig. 58)

Fig. 58 Instrucciones posturales



b) Tratamiento de la osteoporosis⁶³

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, el plan de trabajo físico en el paciente con osteoporosis establecida, la presencia de dolor, deberá tener en cuenta: el rango de movimiento, la fuerza muscular, la postura, la coordinación, el equilibrio, la destreza motora y la capacidad de reacción.

El dolor puede ser agudo, causado generalmente por la presencia de fractura con antecedente o no de traumatismo previo, tal como sucede con las fracturas por aplastamiento vertebral; o crónico producido por sobrecarga, trastornos en la mecánica o espasmo muscular inducido por la deformidad progresiva de la columna.

El manejo del dolor por OP de columna requiere medicación analgésica y reposo en cama breve (se recomienda no más de 2 semanas). Pero aún en reposo se deben realizar ejercicios isométricos, isotónicos o ambos que permitan mantener la fuerza, el rango de movilidad articular y una postura adecuada para minimizar los efectos locales y generales ocasionados por éste.

Es posible indicar distintos agentes de fisioterapia con fines analgésicos [calor, frío local, TENS (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea), hidroterapia, magnetoterapia].

La utilización de corsé o soporte dorsolumbar es otra alternativa, pero es conveniente usarlo poco tiempo y retirarlo progresivamente para que los músculos no se debiliten y sirvan como sostén.

Una vez superada la etapa de dolor, el plan de ejercicios terapéuticos deberá incrementarse de acuerdo a las posibilidades de cada paciente en particular. Se necesita buscar el equilibrio de los distintos grupos musculares a través de la combinación de diferentes tipos de ejercicios. El fortalecimiento muscular es de vital importancia para conformar un corsé de sostén que permita mantener una posición más erecta. Se debe hacer hincapié en los ejercicios de fortalecimiento periescapular y dorsal para evitar la actitud cifótica y los trastornos de la mecánica respiratoria que ésta ocasiona. (Cuadro N° 18)

Durante el aprendizaje de los ejercicios posturales, se deberán acentuar los cuidados a nivel de la columna lumbar efectuando un adecuado control pelviano para evitar la hiperlordosis lumbar. Como complemento del plan de ejercicios, se preconiza la realización de caminatas cuya intensidad se ajusta a cada individuo, principalmente en aquellos con enfermedades músculoesqueléticas en donde la carga excesiva puede ser perjudicial.

CUADRO N° 18. Tratamiento de rehabilitación

Tratamiento del dolor

- Reposo intermitente
- Fisioterapia
- Cuidado de las posiciones
- Inmovilización controlada

Programa de ejercicios terapéuticos

- Educación de la mecánica corporal
- Asesoramiento en las actividades cotidianas

Para pacientes con OP existen una serie de ejercicios considerados fundamentales y otros que están contraindicados. Los ejercicios contraindicados son todos aquellos que llevan a la flexión de la columna dorsal y a la torsión de la columna dorsolumbar, los saltos y los ejercicios aeróbicos vigorosos excepto cuando se indican con fines de prevención primaria.

Modificación de hábitos

Los hábitos perjudiciales como el tabaquismo o el consumo excesivo de alcohol, se asocian con un aumento de riesgo de osteoporosis.

La magnitud de la pérdida asociada al cigarrillo es compatible con un aumento del 40-45% del riesgo de fractura de cadera. Las fumadoras también experimentan menopausia más temprana y mayor pérdida ósea en los primeros años de la postmenopausia, y la dosis estándar de estrógeno de la terapia de reemplazo hormonal, puede no bastar para contrarrestar completamente la predisposición de osteoporosis asociada con el cigarrillo, se deberán administrar dosis más altas en estas pacientes.

El abuso de alcohol tiene un efecto deletéreo sobre los hábitos dietéticos y las lesiones orgánicas inducidas por el alcohol, inhiben la incorporación de calcio y vitamina D, así como la activación de éstas últimas. Posee además un efecto antiosteoblástico directo y se asocia con una pérdida marcadamente pronunciada de la cohesión del hueso trabecular.⁷

Otras medidas a tener en cuenta

- Minimizar el potencial de caídas en casa (alfombras, cables eléctricos, etc.).¹⁵¹
- Desplazarse con cuidado sobre superficies de suelos deslizantes, especialmente en el cuarto de baño y la bañera.¹⁵²
- Mejorar la iluminación de la casa, en especial escaleras, instalar barandillas en todo el domicilio.
- Evitar viajar en vehículos sin suspensión.
- Evitar levantar cargas pesadas.
- Mantener la espalda recta al agacharse.
- Asegurar una revisión ocular de los pacientes.
- Mejorar el calzado.
- Modificar cualquier farmacoterapia (hipnóticos, agentes psicotropos, miorrelajantes, glucocorticoides en tratamientos prolongados).¹⁵³⁻¹⁵⁴⁻¹⁵⁵⁻¹⁵⁶

III. 4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN OSTEOPOROSIS

Si bien las técnicas diagnósticas en el campo de la osteoporosis han crecido vertiginosamente en los últimos años, sobre todo en lo que a parámetros bioquímicos y densitometría se refiere, el papel de la clínica no deja de ser importante, dado que el comienzo insidioso de esta enfermedad permite a veces su evolución hasta etapas avanzadas. Es por ello que un interrogatorio y un examen físico correctos, siguen ayudando no solo a orientar el diagnóstico sino a cumplir con el verdadero desafío que significa identificar a pacientes de riesgo que requieran técnicas más específicas y, de esta manera, optimizar los recursos en el área de salud.

Del interrogatorio surgirán datos orientadores, como la edad, el sexo, la raza, los antecedentes familiares de osteoporosis, el número de embarazos, el período de lactancia, la edad de menopausia, la exposición solar, el consumo de alcohol, la ingestión de lácteos, el hábito de fumar o la reposición estrogénica. También aportará datos sobre el uso de medicaciones, como hormonas tiroideas, anticonvulsivantes, corticoides, heparina, drogas antineoplásicas, litio o ciertos diuréticos. Todos estos factores predisponen de distinta manera a la aparición de osteoporosis, y su presencia, por lo tanto, permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecerla.

También es necesario excluir con la ayuda de la anamnesis la presencia de otras enfermedades, entre ellas, hipercalcemias, insuficiencia renal, síndrome de malabsorción, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, cirrosis biliar, etc., dado que son causas secundarias de osteoporosis.

La presencia de fracturas es el elemento clínico más importante para orientar el diagnóstico de osteoporosis, aunque hay otras enfermedades como la osteomalacia, el hiperparatiroidismo, las metástasis óseas o la enfermedad de Paget, que también pueden causar fracturas. Para que la presencia de fracturas tenga valor diagnóstico, es importante conocer perfectamente las condiciones que las generaron. Las fracturas de cadera son de fácil diagnóstico pero las vertebrales son más complejas. Cuando se constata una fractura vertebral sin traumatismo significativo que la justifique, el diagnóstico de osteoporosis debe considerarse prioritariamente. Esto se debe a las alteraciones de la microarquitectura vertebral inducidas por esta enfermedad. En ausencia de fractura, la caracterización clínica de la osteoporosis es prácticamente imposible.

La existencia de dolores crónicos en la columna vertebral que frecuentemente orientan al diagnóstico de osteoporosis, en general se deben a la presencia concomitante de osteoartritis u otras alteraciones morfológicas del raquis, como pinzamientos, hernias de disco o contracturas paravertebrales. Para que el dolor de la columna sea una expresión de la osteoporosis, se requiere casi invariablemente la presencia de aplastamientos vertebrales y en la mayoría de los casos se acompaña de otros signos que pueden evidenciarse en el examen físico. El dolor aparece generalmente en la posición de pie o al realizar actividades, en particular, movimientos flexionales, y se alivia con el reposo. Se presenta de manera aguda (al producirse el colapso) pero a veces su aparición es insidiosa. Ocasionalmente puede acompañarse de dolores torácicos, abdominales o pelvianos, si se producen deformaciones muy marcadas de los ejes raquídeos. Si bien puede presentar irradiaciones algicas, la aparición de síndromes medulares o de compromisos motores es una rareza.

En el examen físico, la reducción de estatura es sin duda uno de los principales datos para evaluar.¹⁵⁷ Puede ser sutil o claramente evidente; esto depende de que el aplastamiento de los cuerpos vertebrales sea parcial o total. Si el colapso vertebral es total o están involucradas varias vértebras, puede aparecer cifosis dorsal o cifoesciosis, que a veces producen un abdomen prominente y alteraciones de la caja torácica. De todas maneras debe tenerse en cuenta que algunas deformidades de la columna vertebral se pueden instaurar sin ningún dato sintomatológico y evolucionar silenciosamente hasta la cronicidad.⁷¹

I. RADIOLOGÍA⁷

La fractura de un hueso resulta del interjuego de tres factores: 1) la energía liberada por la lesión o la caída, 2) la proporción de esta energía disipada por el tejido blando y 3) la resistencia del hueso.

El último factor enunciado, propiedad que caracteriza al hueso como estructura de sostén, está regida por la cantidad de material estructural presente, su distribución arquitectónica y la reparación del daño por fatiga.

La expresión radiológica de la osteoporosis será el resultado de la cantidad de hueso presente (masa ósea), la distribución del contenido mineral y los cambios producidos en la forma.

La pérdida de la masa ósea se evidencia radiológicamente por una disminución difusa de la densidad ósea. Este hecho no es patrimonio sólo de la osteoporosis, sino de otras enfermedades, como la osteomalacia, el mieloma múltiple, la enfermedad renal crónica, la osteogénesis imperfecta, etc.

Se considera aceptable el término **osteopenia** (del griego *osteon*, hueso y *penia*, carencia) como una descripción general e inespecífica de la afección, generalizada o regional del esqueleto.

Para que esta alteración se exprese radiológicamente, debe producirse una disminución de la masa ósea de un 30% como mínimo. Para su valoración correcta es imprescindible la realización de exámenes radiológicos de óptima calidad. Radiografías inadecuadas pueden simular una falsa osteopenia.

El antecedente de traumatismo mínimo o moderado lleva a que se considere al sujeto un posible paciente osteoporótico, y la evaluación clínica y los estudios de la masa ósea y del metabolismo fosfocálcico llevarán al diagnóstico final y darán las pautas para su tratamiento.

OSTEOPENIA EN LOS HUESOS LARGOS

La pérdida de la masa ósea cortical se evaluó en las enfermedades óseas metabólicas.

Si bien esta evaluación puede ser aplicada a varios sitios del esqueleto, se investigó en los huesos tubulares de la mano. Se requieren radiografías de alta calidad, aplicación de magnificación radiográfica y óptica (películas de grano fino, iluminación adecuada y lentes de aumento). La interpretación se basa en la "teoría de la resorción".

Patrones de resorción ósea

La erosión endóstica es menos específica, ocurre en cualquier enfermedad metabólica, incluida la osteoporosis, o en neoplasia como el mieloma.

Las áreas radiolúcidas intracorticales se pueden detectar en alteraciones como el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, la acromegalia, la osteomalacia, la osteodistrofia renal, la osteoporosis por desuso y la distrofia simpática refleja (DSR).

Las lesiones corticales radiolúcidas generalmente no aparecen en los estados de bajo recambio óseo como la osteoporosis senil y la enfermedad de Cushing.

La resorción subperióstica se vuelve prominente en enfermedades de alto recambio óseo, particularmente en el hiperparatiroidismo, en el que se encuentra resorción subperióstica severa. En la distrofia simpática refleja pueden encontrarse cambios subperiósticos moderados.

Morfometría radiográfica

La morfometría radiográfica sirve para cuantificar la resorción cortical a través de la medición de las dimensiones corticales en una placa radiográfica común con un calibre adecuado. Si bien es aplicable a varios sitios, incluso el húmero, la clavícula, el radio, el fémur y la mandíbula, habitualmente se realiza en la diáfisis del segundo metacarpiano de la mano dominante.

Se mide el ancho del canal medular y el ancho de la corteza. Se determinan el grosor cortical (CCT), el diámetro externo (W) y el diámetro de la cavidad medular (m). El CCT representa la diferencia entre el diámetro externo (W) y el diámetro de la cavidad medular (m): $CCT = W - m$.

OSTEOPENIA A NIVEL VERTEBRAL

En las vértebras, como hemos observado en los huesos largos, también se visualiza adelgazamiento de las corticales. Dado que la vértebra es un hueso con predominio trabecular, con resistencia a la compresión, tiene trabéculas primarias que se orientan en sentido vertical (líneas de fuerza) y secundarias en sentido horizontal. Radiográficamente, las trabéculas primarias se pueden apreciar con más nitidez por la disminución inicial de las trabéculas secundarias. En la radiografía lateral de columna se observa un rayado vertical en los cuerpos vertebrales debido al remodelado trabecular, lo que le da la apariencia de un hueso estriado. Esta acentuación relativa de las trabéculas primarias, características de la osteopenia osteoporótica en sus primeras etapas, sirve para distinguirla de la desmineralización de la osteomalacia, en la que las trabéculas parecen “borrosas”, debido a la resorción irregular del hiperparatiroidismo secundario y a la apariencia de sacabocados que le da la capa de osteoide parcialmente mineralizado.

Cuando la osteoporosis es más avanzada y se reduce aún más la masa ósea, las trabéculas primarias disminuyen, se observan entrecortadas y, en casos severos, no se aprecia imagen trabecular en el interior. El contorno cortical se ve acentuado y produce la imagen denominada en “caja vacía”.

Este remodelado del patrón trabecular es indicativo de la pérdida de contenido mineral óseo. Del millón de fracturas que ocurren en los Estados Unidos por año, en aproximadamente la mitad de ellas está involucrada la columna vertebral. Se estima que sólo las vértebras causan 52.000 internaciones y 161.000 consultas por año.

Fracturas

La fractura vertebral es una de las más importantes manifestaciones clínicas de la osteoporosis; sin embargo, alrededor del 50% de estas fracturas pueden ser asintomáticas y hay un frecuente desacuerdo sobre la presencia de fractura en los casos leves, especialmente si no hay una radiografía previa para comparar.

En la práctica clínica, el diagnóstico de una fractura vertebral generalmente es subjetivo y depende del criterio individual de lo que constituye una fractura o deformidad del cuerpo vertebral.

En las vértebras, las fracturas se evidencian por la deformidad que presentan.

Varios autores, en diferentes estudios, usaron criterios arbitrarios para definir una fractura vertebral.

Si bien no se propone como índice de deformidad vertebral el índice de *Meunier-Vignon* tiene una forma común de denominación de las fracturas en la evaluación visual. Existen básicamente tres tipos de deformidades: a) **acuñamiento**, cuando disminuye la altura anterior respecto de la posterior, b) **biconcavidad**, cuando la fragilidad ósea se manifiesta por el hundimiento en la parte medial de los platillos vertebrales superiores e inferiores y existe una disminución de la altura media respecto de la posterior y c) **aplastamiento**, cuando la vértebra se colapsa en su totalidad (*crush fracture*) y se produce una disminución de la altura en forma uniforme, visualizándose una reducción de la altura posterior de la vértebra adyacente, superior e inferior. Existe otro tipo de deformidad que habitualmente no se menciona en la literatura que es el **acuñamiento lateral**, cuando disminuye la altura lateral, derecha o izquierda, respecto de la contralateral. (Cuadro N° 19)

Índice de compresión relativo	Fórmula de evaluación
Acuñamiento (Anterior)	$\frac{HP-HA}{HP} \times 100 (\%)$
Biconcavidad (Central)	$\frac{HP-HM}{HP} \times 100 (\%)$
Aplastamiento (Posterior)	$\frac{HP-HP}{HP} \times 100 (\%)$

CUADRO N° 19.⁶³ HP es altura posterior, HA es altura anterior y HM es altura media de la vértebra adyacente.

Las deformidades por acuñamiento predominan a nivel de la columna dorsal media y de la transición toracolumbar y es propia de las mujeres mayores de 70 años. Es rara su presentación en vértebras cefálicas hasta la séptima dorsal (D7), en estos casos es conveniente considerar otras patologías además de la osteoporosis.

Mediante la aplicación de las fórmulas que se presentan en el Cuadro N° 20 se valoran los porcentajes de deformidad por acuñamiento, biconcavidad y aplastamiento.

Utilizando los índices de compresión relativos y el área del cuerpo vertebral se determina el índice de deformidad. Con este índice de deformidad se tiene una evaluación del grado de deformidad vertebral del individuo o del grupo de individuos evaluados. Si se repite anualmente o ante la presentación clínica de una nueva fractura se obtendrá la *tasa de fractura vertebral*.

Fractura	Índice
Leve	1 (20 a 25% de reducción de la HA, HP o HM, con una reducción del área del 15%)
Moderada	2 (25 a 40% de reducción de la HA, HP o HM, con una reducción del área del 30%)
Severa	3 (> 40 % de reducción de cualquier altura y > 40% de reducción del área)

CUADRO N° 20. Índices de deformidad vertebral.⁶³

II. DENSITOMETRÍA ÓSEA¹⁵⁸

La Densitometría ósea es la medición de la densidad cálcica de un hueso. El fundamento técnico de la misma, se basa en la propiedad de los tejidos de absorber una porción de la radiación ionizante emitida por una fuente, la que es posteriormente registrada por un detector situado por detrás del hueso estudiado. La cantidad de radiación absorbida es inversamente proporcional al contenido mineral existente.

Desde hace unos 16 años la fuente de energía es un tubo de rayos X, el cual emite un espectro de radiación de banda ancha que después de un filtrado selectivo permite obtener dos bandas muy angostas de energía. Esta técnica es conocida como DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry ó Absorción de Rayos X de doble energía). El software realiza la medición del Contenido Mineral Óseo (CMO) en un área proyectada predeterminada y calcula la Densidad Mineral Ósea (DMO) dividiendo el CMO en gramos por área en cm^2 ($\text{DMO} = \text{CMO}/\text{área}$, en gr/cm^2). Como una verdadera medición de densidad se debería expresar en unidades por volumen, es decir gr/cm^3 , se han ensayado fórmulas que calculan la tercera dimensión (profundidad) sobre la base del tamaño de las vértebras (ancho y alto), obteniendo así una “densidad volumétrica”, ya que los pacientes con vértebras de mayor profundidad o espesor obtendrían resultados sobre-estimados al medirse en un área proyectada, y a la inversa, los que tienen vértebras pequeñas subestiman el resultado. Estos cálculos originan una DMO “corregida” menos dependiente del tamaño corporal. Sin embargo estos ajustes no resultaron más precisos ni sensibles para diagnóstico de osteoporosis que la DMO tradicional. Como existiría una relación inversa entre tamaño del hueso y riesgo de fractura, un hueso pequeño tiene mayor posibilidad de romperse que uno de mayor tamaño ante un mismo stress mecánico. La capacidad de la densidad por área (DMO) de evaluar tanto tamaño del hueso como contenido mineral podría ser entonces una ventaja más que una desventaja.

Las determinaciones se han realizado en diferentes huesos, que tienen distintas proporciones de tejido cortical y trabecular. Estas relaciones no son iguales en los reportes de varios autores. En el Cuadro N° 21 se ordenan en forma decreciente según el predominio cortical en cada hueso.

CUADRO N° 21. Relación cortical / trabecular en diferentes huesos¹³⁷

Sitio	Relación cortical trabecular
Metacarpo	98/2
Radio Medio	95/5
Radio Distal	80/20
Esqueleto	75/25
Radio ultradistal	60/40
Fémur proximal	60/40
Columna Lumbar (AP)	50/50
Trocánter	50/50
Calcáneo	15/85
Columna lumbar (lateral)	10/90

Enumeraremos en primer término las técnicas que existieron previamente y nos concentraremos luego exclusivamente en el DEXA.

- 1) DENSITOMETRÍA DE FOTÓN ÚNICO (SPA)
- 2) DENSITOMETRÍA DE FOTÓN DUAL (DPA)
- 3) DENSITOMETRÍA DE RAYOS X DUAL (DEXA)
 - a. Columna lumbar
 - a. 1 Anteroposterior
 - a. 2 Lateral
 - b. Cadera
 - c. Esqueleto o corporal total
 - d. Composición corporal
 - e. Radio y Cúbito
 - f. Pediátrica
 - g. Otras regiones
 - h. Morfometría vertebral

1) DENSITOMETRÍA DE FOTÓN ÚNICO (SPA)

Fue la primera técnica disponible para la medición no invasiva de la masa ósea. Útil para regiones periféricas del esqueleto.

Un haz monoenergético de fotones atraviesa el antebrazo y se determina así la DMO de la zona, midiendo en una región distal y otra ultradistal del radio y el cúbito. La “precisión” (calidad de repetir un estudio y que el resultado sea el mismo) era del 2 – 4% y la “exactitud” (cercanía del resultado al valor real de una medición in vitro de una cantidad de calcio conocido) del 5%.

Con esta técnica también era posible medir la DMO del calcáneo. La fuente de energía usada era el Iodo 125.

2) DENSITOMETRÍA DE FOTÓN DUAL (DPA)

Esta técnica usaba un isótopo radiactivo como el SPA, pero en este caso era el *Gadolinio 153*. El mismo emite dos intensidades de energía diferentes permitiendo así medir tejidos con diversos espesores al sustraer la absorción de partes blandas. Así se pudo estudiar la DMO de las regiones “centrales o axiales” del esqueleto: columna lumbar y cadera.

La precisión y exactitud eran semejantes al SPA, pero como la capacidad de emitir fotones de las fuentes radioactivas va decayendo con el tiempo, la precisión y exactitud se van alterando a medida que se acerca el fin de la vida útil de la fuente (1 año). Estos equipos dejaron de fabricarse al desarrollarse la técnica por rayos X.

3) DENSITOMETRÍA DE RAYOS X DUAL (DEXA)

Utilizan equipos cuya fuente de energía es un tubo de Rayos X. Así aumentaron la precisión y exactitud de los estudios y acortaron el tiempo necesario para el scan a 5-10 minutos. Se pueden mencionar tres tipos de equipos

3.1 Equipos tradicionales: sistema “en lápiz” (pencil beam)

Dirigen el haz de energía desde la fuente hacia el detector, moviéndose ambos sincronizadamente en tandem.

Marcas:

- Hologic QDR-1000 y 4000
- Lunar DPX y DPX-IQ
- Norland XR

3.2 Equipos que dirigen su energía en abanico (fan beam)

Utilizan un conjunto o grupo de detectores que hace innecesario el movimiento rectilíneo del scan. El tiempo necesario para el estudio de la columna se reduce a 30 segundos, permite una imagen de calidad “casi radiográfica”, creando una nueva aplicación llamada “morfología vertebral”.

Marcas:

- Hologic QDR-4500
- Lunar Expert

El pequeño inconveniente de estos equipos es que se produce magnificación de la imagen en los bordes del campo estudiado, produciendo un área algo mayor. Faulkner evaluó a los mismos pacientes con ambos sistemas y los resultados en la columna lumbar fueron similares, mientras que en el fémur proximal se registró una diferencia de DMO de 1,4 a 1,8%; aunque fue significativa en las otras regiones exceptuando el cuello femoral.

3.3 Lunar Prodigy: equipo de sistema en abanico con una fuente de energía móvil que permite emitir haces angostos con una reconstrucción de la imagen sin magnificación.

a- Medición Lumbar

a1- Anteroposterior

La medición anteroposterior (AP) de la columna lumbar determina la DMO de las vértebras L1 a L4. Existe diferencia en los valores normales de los distintos equipos (Lunar, Norland y Hologic), expresados en valores absolutos (g/cm^2). Esto no fue un problema en la práctica ya que los resultados se expresan con relación al valor normal que se obtuvo con cada uno de los equipos.

Las zonas predeterminadas son L2-L4 para Lunar y Norland y L1-L4 en Hologic. El valor promedio del adulto joven es de $1,200 \text{ g}/\text{cm}^2$ en Lunar; $1,079 \text{ g}/\text{cm}^2$ en Hologic y $1,066 \text{ g}/\text{cm}^2$ en Norland.

En L1 el valor normal es menor ($1,130 \text{ g}/\text{cm}^2$ en Lunar), por lo que cada segmento que lo incluye (por ejemplo L1-L3) tendrá una normalidad que será el promedio matemático de las vértebras elegidas.

A mayor cantidad de vértebras informadas, la precisión será mayor.

El resultado obtenido se expresa en 3 formas:

- 1) Valor absoluto: g/cm^2
- 2) En relación con el valor promedio de los jóvenes o pico de masa ósea: en porcentaje y en desvíos estándar (DS) y se lo llama T-Score.
- 3) En relación con el valor normal para la edad y sexo del paciente: en porcentaje y en DS y se lo llama Z-Score.

La precisión es del 1% y la irradiación por estudio, de menos de 1,5 mrem. En la Fig. 59 se muestra Densitometría ósea de columna lumbar (Lunar).

Estandarización entre los diferentes equipos

Fue convenida por un Comité Internacional de Estandarización del DEXA, ya que si bien los equipos son similares, utilizan diferente tipo de scanner, calibración, algoritmos de análisis y distintos software. Éstos son disímiles en la detección del borde que separa el hueso de las partes blandas y por ello los resultados del área

DMO “s” se obtiene multiplicando la DMO del Lunar por 0,9522; la de Norland por 1,0761 y la de Hologic por 1,0755. Se expresa en mg/cm² para distinguirlo de los valores DEXA no corregidos que son en g/cm², por eso se lo multiplica por 1000. Una vez calculada la DMO “s”, la diferencia promedio entre los equipos se redujo a 2,5%. Este cálculo se está instalando en los nuevos softwares. La correlación obtenida entre los distintos equipos en cuello femoral fue r=0,92 a 0,95; en trocánter r=0,90 a 0,93 y en el triángulo de Ward r=0,88.

Ajuste por peso corporal

El software de Lunar permite elegir si se desea comparar por peso corporal además de por edad, es decir cambiando el resultado de las columnas de la derecha (% y Z Score), y no el T-Score. Esto se debe a que la “normalidad” en gramos es directamente proporcional al peso. Siendo más evidente en la cadera que en la columna o el radio por ser una región que “soporta peso”, y quizás más en el trocánter por ser una zona con mayor predominio de hueso trabecular que en el cuello femoral.

Se considera que no es aconsejable activar esta opción, ya que lo que se busca al estudiar un paciente es su riesgo de fractura y no si se halla dentro del valor promedio de los delgados u obesos. De todas formas el T-Score es idéntico con cualquiera de las dos opciones.

a2. Lateral

Como la medición A-P registra todo el calcio que el rayo detecta en su camino, incluye no sólo el hueso trabecular metabólicamente activo del cuerpo vertebral, sino también una cantidad sustancial de hueso cortical de los elementos posteriores de la vértebra. Con el paso de los años pueden ocurrir cambios degenerativos o hipertróficos en la columna, como osteoartritis de las facetas articulares, o calcificación de la arteria aorta, que pueden incrementar falsamente la DMO medida en incidencia AP.

La incidencia lateral tiene la ventaja de medir sólo el cuerpo de la vértebra, sin elementos que confundan el registro. Habitualmente L1, y a veces L2 están superpuestas con las costillas, y frecuentemente L4 con la cresta iliaca, por lo que L3, L2-L3 ó L3-L4 serán las vértebras elegidas. En estudios poblacionales se observó que la disminución de la DMO a partir de la 3ª década es más marcada en esta incidencia, al igual que la pérdida relacionada con la edad. Sin embargo, el entusiasmo inicial por los estudios laterales se diluyó al comprobarse la poca reproducibilidad de los mismos. El error de precisión es del 2-4% en la vértebra entera y del 4-8% en la región central¹⁵⁹, comprobándose que el seguimiento de tratamientos no ofrece ventajas sobre la medición AP por este motivo.¹⁵⁹ Ambas proyecciones parecen predecir igualmente el riesgo de fractura vertebral.

b- Medición de cadera

Los equipos permiten la medición de la cadera en 3 zonas:

- b1- Cuello Femoral (CF)
- b2- Trocánter (Tr)
- b3- Triángulo de Ward (TW)
- b4- Cadera Total (CT)

b1- Cuello Femoral

El cuello femoral es la zona con mayor importancia ya que numerosos estudios han documentado la relación inversa entre su DMO y el riesgo de fractura.

Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las evaluaciones en pacientes fracturadas se han realizado en la cadera del lado sano (contralateral a la fractura) ya que la presencia de prótesis invalida la medición del cuello.

Habitualmente las mediciones de ambas caderas no deberían tener diferencias significativas entre ellas. Sin embargo, en ocasiones la DMO puede ser distinta.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Messina D y col. estudiaron en 1994 a 200 mujeres bilateralmente, encontrando una diferencia entre la DMO de ambos cuellos menor del 3% en el 26% de ellas, entre un 3-10% en el 60% y mayor del 10% en el 13% de las mujeres. Recientemente se ha desarrollado un software para medir ambas caderas sin reposicionar al paciente (Lunar Dual Fémur), informando que 1/3 de la población tiene una diferencia derecha izquierda mayor de 0,5 DS, y un 5% de los casos excede a 1 DS. El estudio de ambos lados sería especialmente importante cuando la articulación soporta una carga desigual (Escoliosis, Acortamiento de un miembro inferior, etc.).¹⁶² En nuestro medio Antúnez y col. encontraron que el 75% de las mujeres tenía una diferencia de DMO mayor del 3% entre ambos cuellos femorales y trocánteres, pero la misma fue similar cuando se las dividió en columna "recta" y "escoliótica" sobre la base de la imagen lumbar que muestra la densitometría¹⁶², coincidiendo la mayor DMO en la mitad de los casos con el lado de la concavidad y en la otra mitad con la convexidad de la columna. Al no valorarse la columna dorsal pudo haber diferencias en la carga de ambas caderas según la escoliosis lumbar tuviera su curvatura compensada o no. Es posible que el fémur fracturado sea el de menos DMO o simplemente el que recibe el impacto de un traumatismo teniendo ambos densidad similar. La DMO puede variar a lo largo del tiempo desde la fractura hasta la medición, disminuyendo por la inmovilización en cama, o aumentando con el tiempo del lado sano si aumenta la carga por mayor apoyo.¹⁶³

Los valores normales del joven en el cuello femoral con los distintos equipos son los siguientes:

LUNAR-----	0,980 g/cm ²
NORLAND-----	0,921 g/cm ²
HOLOGIC-----	0,895 g/cm ²
NHANES (Hologic)-----	0,849 g/cm ²

Las propiedades de los materiales del cuello femoral pueden jugar un rol, y se ha descrito que la artrosis también puede ser protectora contra el riesgo de fractura en esta zona.¹⁶⁴

El diámetro del cuello femoral (como el de otros huesos largos y vértebras) va aumentando levemente con la edad por aposición subperióstica, mientras se ensancha la cavidad medular por resorción endóstica. Esto debería tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la DMO.

Una medición correcta debe realizarse con rotación interna del miembro inferior. Si ésta no es adecuada el error de precisión aumenta en el cuello femoral. Esto no ocurre si se mide una zona de mayor tamaño, por lo que se ha desarrollado la medición en "cadera total" o "fémur total" que disminuiría el error de precisión del 2 al 1%.¹⁶⁵ Esta zona existe en Hologic y en Lunar (IQ, Prodigy y como actualización del software). El comité de Estandarización del DEXA estableció fórmulas para obtener la DMO estandarizada de cadera total en los tres equipos: (Hologic x 1,008) + 0,006; (Lunar x 0,979) - 0,031; (Norland x 1,012) + 0,026. El resultado se multiplica por 1000 para expresarlo en mg/cm².¹⁶⁶⁻¹⁶⁷

En la Fig. 60 se muestra la imagen y los datos de una densitometría ósea de cadera con equipo Lunar.

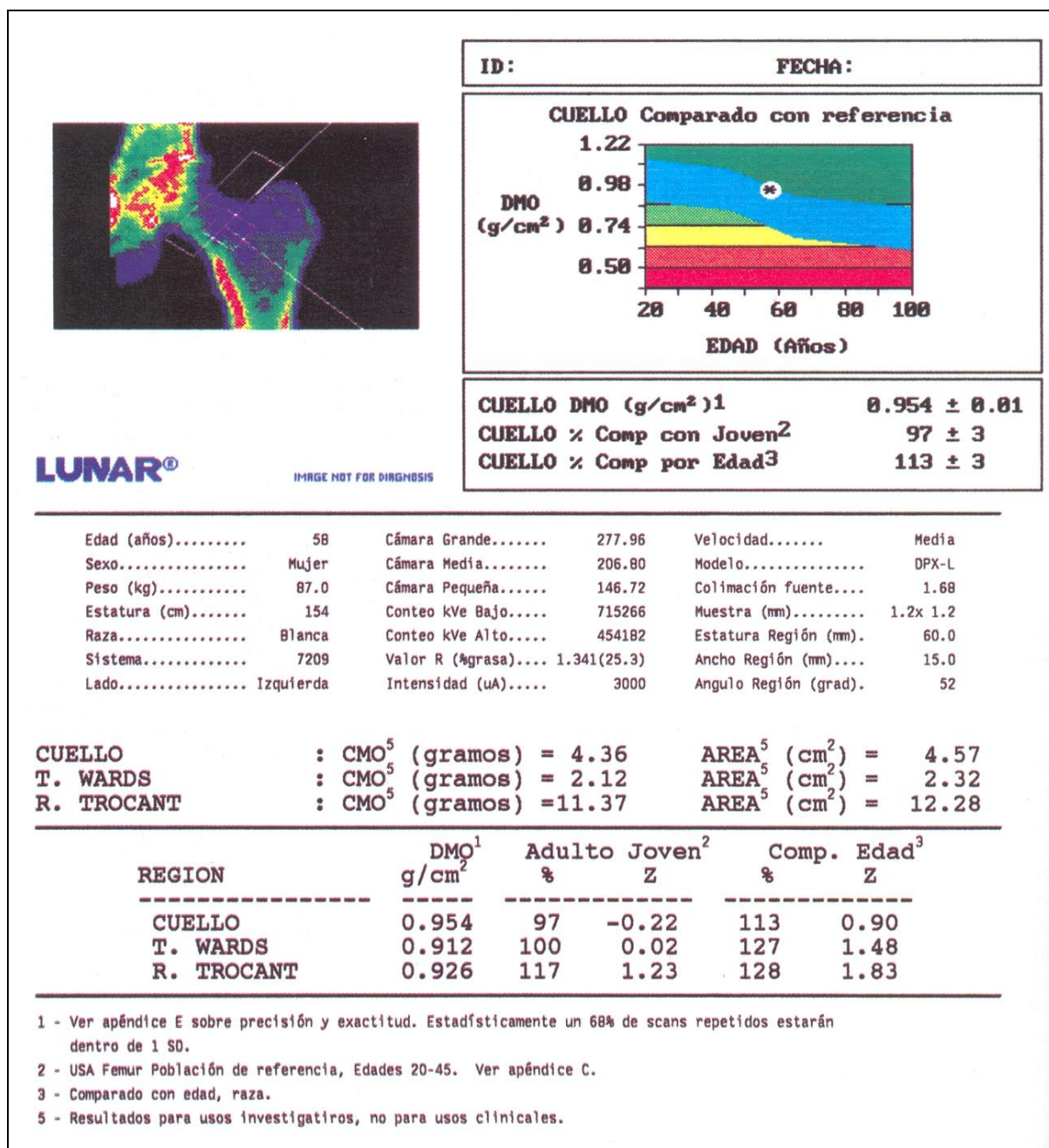


Fig. 60 Densitometría ósea de cadera con equipo Lunar⁶³

b.2- Trocánter

El trocánter, por su predominio de hueso trabecular, es tan respondedor a los tratamientos como la columna AP. La pérdida relacionada con la edad es mucho menor en el trocánter que en otras regiones. Como las fracturas de cadera pueden originarse en el cuello femoral o en el trocánter, se ha estudiado las características de los pacientes con ambos tipos de fracturas, observándose que las mujeres con fracturas de trocánter tienen más edad, menor DMO en todas las regiones y mayor

incidencia de fracturas vertebrales. Se ha reportado una relación directa entre peso corporal y DMO de trocánter superior a la de otras regiones.

b.3- Triángulo de Ward

El triángulo de Ward es una zona anatómica con límites precisos marcados por trabéculas, pero éstos no existen en el estudio densitométrico. El programa de computación de los equipos busca la zona de menor densidad en la zona y le coloca el nombre de triángulo de Ward. Al repetir estudios es posible que la región con menos densidad no sea exactamente la misma y entonces aparezca el triángulo desplazado hacia algún lado, resultando una región con una precisión pobre. Como la región tiene en la densitometría forma cuadrada, será probablemente denominada en el futuro "área" en vez de "triángulo" de Ward.

En los estudios del cuello femoral la precisión es de 2% y la irradiación es menor a 1,5 mrem.

b.4- Cadera Total

Los equipos Hologic y las últimas versiones de Lunar (IQ, Prodigy y como actualización IQ del software de DPX) permiten medir la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la región denominada "Cadera Total" o "Cadera Completa" (Total Hip). Esta incluye la suma de las regiones Cuello Femoral, Trocánter y Diáfisis (Shaft en Lunar o Intertrocantérea en Hologic). El área de Ward ya se halla incluida en el cuello femoral y el trocánter. Las fracturas de cadera ocurren en el cuello femoral en el 63 % de los casos y en la región intertrocantérea en el 37 %. Se ha descrito que la medición de Cadera Total se correlaciona con el riesgo de fractura de cadera de manera similar a la del Cuello Femoral pero con una precisión mejor, debido a que su área es mayor (a mayor tamaño del área, mayor precisión). Esto se determina por el coeficiente de variación (CV), distinto para cada equipo y cada región.

c- Medición del Esqueleto Corporal Total

La medición de la DMO del esqueleto total es la determinación más precisa, sin embargo no es conveniente evaluar a un paciente de esta manera ya que en la misma se promedian zonas que tienen pérdida mayor (columna o cadera) y menor (por ej. Cráneo). Es frecuente, entonces, que pacientes osteoporóticos en columna y/o cadera tengan valores normales en el promedio del esqueleto, siendo entonces un estudio poco sensible para diagnóstico precoz.

El tamaño corporal, peso e índice de masa corporal (IMC o BMI) se correlacionan directamente con el resultado de la DMO.

La evaluación por regiones en el scan corporal total tiene menos sensibilidad diagnóstica que el estudio del esqueleto entero y que los estudios específicos de columna y cadera.

Se puede comparar la medición de mitades del cuerpo (o miembros) derechos vs izquierdos, o colocar un rectángulo manualmente donde deseamos medir CMO ó DMO. Esto es útil en la evaluación de una osteopenia regional como en la enfermedad de Sudeck.

Un problema adicional no evaluado profundamente hasta ahora es que el soft puede colocar el borde que limita el área corporal en distinto lugar al repetir el estudio tiempo después, haciendo que el mismo paciente tenga un área del esqueleto total que aumentó o disminuyó su tamaño. Este borde no es visible en el estudio impreso de cuerpo entero. La causa sería un error del software en determinar con precisión el borde cuando el contenido de calcio es bajo. La consecuencia será una interpretación errónea del dato "densidad" (DMO) si el

denominador de la ecuación (área) puede variar. De esta forma sería un dato más confiable el numerador “contenido” (CMO) en este estudio.

Podrían existir diferencias entre los equipos también en este estudio, ya que el CMO y la DMO con los instrumentos QDR (Hologic) y XR26 o XR27 (Norland) serían 10% menores que con los DPX (Lunar).¹⁶⁸

La precisión de este estudio es del 0,6% y la irradiación es del 0,02 mrem.

d- Composición Corporal

Cuando se realiza un estudio densitométrico del esqueleto el software realiza automáticamente un análisis de la composición corporal por regiones (brazos, piernas y tronco), que discrimina masa magra y grasa. Con esta técnica los resultados son comparables a otras formas de determinar la composición corporal (pesaje bajo agua, K40, activación neutrónica) pero con rapidez y bajísima irradiación. Otras ventajas son la excelente precisión y exactitud, y la posibilidad de medir las diferentes regiones corporales separadamente, por lo que se está transformando en la metodología “de oro” para medición in vivo.

Estos datos pueden ser de utilidad para conocer el estado del esqueleto durante el crecimiento y envejecimiento, para control de cambios de peso, medicina del deporte y ejercicio en sujetos normales, en cambios de composición por enfermedades que lo alteren, como anorexia nerviosa, enfermedad celíaca,¹⁶⁹ insuficiencia renal,¹⁷⁰ cirrosis,¹⁷¹ SIDA¹⁷² e hipertiroidismo.

Se ha observado que el porcentaje de grasa corporal se va incrementando con el paso de los años, y especialmente con la menopausia, lo que puede evitarse con los tratamientos con estrógenos en la postmenopausia inmediata. También pueden evaluarse tratamientos con anabólicos y cambios con la hemodiálisis.¹⁷³

La influencia del tejido magro y el tejido graso en la pérdida de masa ósea está siendo objeto de investigaciones exhaustivas de las que resulta que los pacientes con osteoporosis tienen menor cantidad de ambos tejidos, es decir que masa grasa y magra se correlacionan directamente con CMO y DMO.¹⁷⁴ Para algunos autores es más importante la contribución de la masa grasa, para otros la magra y para algunos ambos tejidos.

Recientemente J. Ferreti y col reportaron que la masa magra es el principal determinante del CMO del esqueleto entero, manteniéndose una relación constante entre ellos (CMO del esqueleto/masa magra). Esta correlación sería similar en niños de ambos sexos y entre hombres de cualquier edad y mujeres postmenopáusicas, cambiando en las mujeres entre la menarca y la menopausia, lapso en el cual la presencia de estrógenos determinaría una mayor acumulación de calcio para una masa magra similar.¹⁷⁵

Pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH) tienen disminución de su masa magra, y el tratamiento de reemplazo con esta hormona aumenta la masa magra, disminuye la grasa y no modifica la masa ósea.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷

Un aumento de la grasa en el tronco (Síndrome de Cushing exógeno o endógeno) se ha correlacionado fuertemente con el riesgo de aparición de enfermedades metabólicas (hiperlipemia, hiperandrogenismo, aterosclerosis, diabetes).

No existe total concordancia entre los distintos equipos en los valores de composición corporal. Son similares Hologic y Lunar (usando sus “análisis extendidos”) pero difiere en un 5% la masa grasa en Norland.

e- Radio y Cúbito

Se puede medir la zona distal de los huesos del antebrazo (donde predomina el hueso cortical) y la ultradistal (predominio trabecular) con equipos portátiles de doble haz de rayos X (Pixi Lunar, Norland p Dexa, DTX-200 Osteometer) o, acondicionando un soft de antebrazo a los equipos clásicos de columna y cadera, siempre con la técnica DEXA.

A diferencia del fémur proximal, donde el lado dominante derecho o izquierdo no tiene mayor densidad que el no dominante, se han referido diferencias en los antebrazos de sujetos sanos, con DMO y CMO 3% mayor del lado dominante. Otro estudio en sujetos sedentarios mostró que el brazo dominante tenía mayor área y CMO, pero igual DMO que el no dominante.¹⁷⁸ Si el individuo realiza una actividad muscular repetitiva unilateral, como jugar al tenis, la diferencia es mayor. Aunque se reportó una significativa proporción de sujetos con mayor DMO ó CMO en el lado no dominante¹⁷⁸, la práctica habitual es realizar el estudio en dicho miembro. La presencia de fracturas previas produce un aumento de densidad en esa zona.

La densitometría de antebrazo tiene valor diagnóstico, pero escasa utilidad para el monitoreo de tratamientos.

f- Software Pediátrico

Existe un software pediátrico, que realiza estudios con menos intensidad de energía, en las zonas de columna y corporal total, y trae cargados los valores normales en ambos sexos de 5 a 18 años (en equipos Lunar).

Ya que la infancia es el único momento en que se modifica enormemente el área vertebral, a medida que el niño crece, resulta más lógica la observación del CMO que de la DMO.

g- Otros software disponibles para equipos DEXA

Se han desarrollado software para medir la densidad del hueso adyacente a prótesis de cadera (periprotético), para medir pequeños animales y para la mano y falanges (opcionales para equipos Hologic y Lunar y Accu Dexa Skick Technologies).¹⁷⁹

h- Morfometría vertebral

Permite medir la altura de las vértebras D4 a L4 para establecer grados de deformación o fracturas que se expresan en Z-score para cada vértebra.

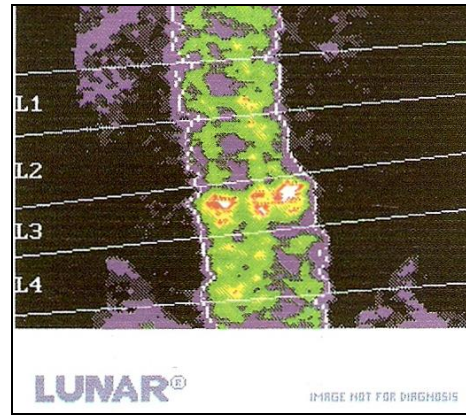
Lectura correcta de la imagen densitométrica

Existen circunstancias especiales en las que la información que entrega el densitómetro debe ser revisada para que el informe final sea el adecuado a la realidad clínica del paciente.

Para una correcta interpretación de los datos es indispensable tener a la vista radiografías de la columna lumbar. La incidencia de frente o perfil nos pueden mostrar:

1) Aplastamientos vertebrales: una vértebra fracturada (en cuña, bicóncava o aplastada) va a tener mayor DMO ya que el CMO (numerador de la ecuación) se divide por un área menor (denominador) resultando en una DMO elevada desde el momento que ocurre este evento patológico.

Fig. 61 L3 está aplastada y muestra mayor DMO.⁶³



2) Artrosis: (osteofitos en los márgenes del cuerpo vertebral o en articulaciones posteriores) produce un aparente aumento de la DMO.

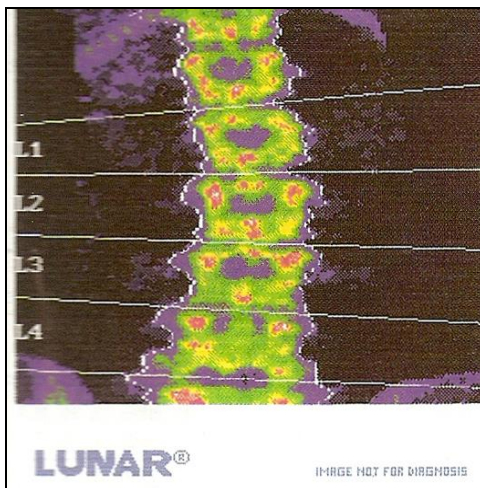


Fig. 62 Valores elevados por artrosis difusa.⁶³

3) Afectación del disco intervertebral: se ve como disminución de su altura y produce artrosis en ambos cuerpos vertebrales adyacentes.

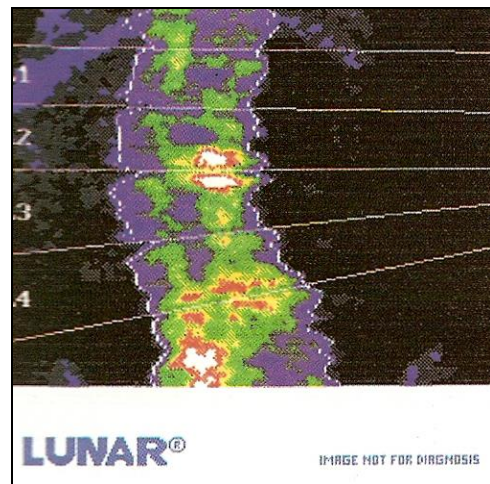


Fig. 63 Artrosis secundaria a discopatías en L2-L3 y L4-L5. Se informa L1.⁶³

4) Escoliosis: la curvatura lateral se observa e la radiografía de frente. A mayor magnitud produce mayor artrosis secundaria por presión sobre el lado de la concavidad. (Fig. 64)

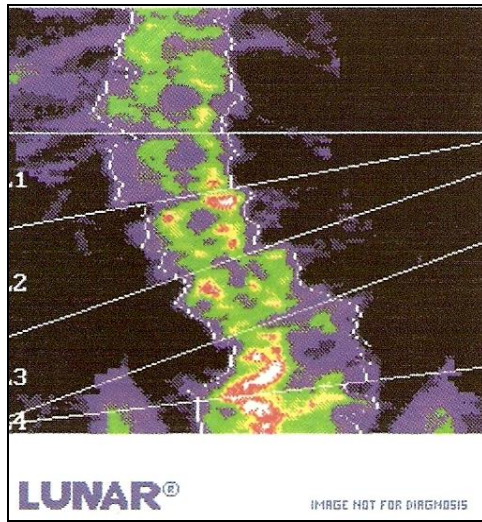


Fig. 64 Escoliosis severa con artrosis secundaria que eleva la DMO. Se informa L1.⁶³

5) Calcificación de la arteria aorta: puede sobrevalorar el resultado (y no sospecharse al visualizar la Rx en incidencia de frente).

6) Densidad metálica por prótesis en la columna

7) Medios de contraste en la columna

8) Cirugía previa de columna: si se ha resecado parte de una o más vértebras, la DMO será menor y deberá excluirse esta zona del análisis, informando la región no operada. El aspecto de la vértebra sugiere una intervención previa.

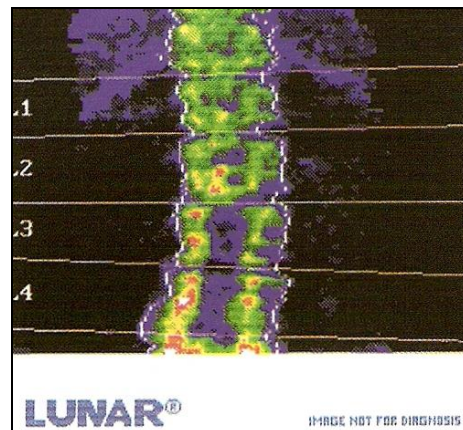


Fig. 65 La DMO es menor en L3-L4 porque la paciente ha tenido una cirugía previa en estas 2 vértebras. Debe informarse la región no operada.⁶³

9) Densidad diferente entre las distintas vértebras: la DMO de la columna lumbar debería ser similar en cada una de las vértebras (en realidad existe pequeño aumento del CMO y del área desde L1-L4). Sin embargo en una gran proporción de pacientes ancianos se observan diferencias que pueden ser atribuidas a alguno de los factores antes mencionados. Cuando existe mayor DMO en una vértebra, ésta debe excluirse del análisis que incluirá a las restantes. Si son dos o tres las que tienen mayor densidad deberá evaluarse si corresponde basarse en el valor de las más bajas, aunque debe recordarse que la precisión del estudio decae a menor número de vértebras estudiadas.

10) Identificación correcta de las vértebras: la presencia de cinco vértebras lumbares, habitualmente, con la última costilla sobre la vértebra dorsal 12,

permiten identificar claramente a cada uno de los cuerpos vertebrales. Sin embargo puede existir confusión en ocasiones debido a la presencia de un número anómalo de vértebras lumbares (9% de la población) o la existencia de costillas solo hasta D11 (12,5%), reportándose una anatomía “normal” en el 83% de la población. El aspecto de las vértebras puede ser otro elemento que ayude a identificarlas, ya que L1, L2 y L3 tienen forma similar a las letras U o Y mientras que L4 se asemeja a una H o X.

Utilidades de la densitometría

- Diagnóstico de osteoporosis

En 1994 la Organización Mundial de la Salud a través de un grupo de expertos redactó un reporte técnico que definió categorías diagnósticas para estudios de DMO de columna, cuello femoral y radio basados en el valor del adulto joven o T-Score:

- 1) Normal: DMO entre 0 y -1 DS del valor del adulto joven.
- 2) Osteopenia: DMO entre -1 y -2,5 DS del valor del adulto joven.
- 3) Osteoporosis: DMO menor de -2,5 DS del valor del adulto joven.
- 4) Osteoporosis Severa: DMO menor de -2,5 DS del valor del adulto joven y presencia de fracturas.

Estas categorías son exclusivas para mujeres postmenopáusicas y no indican necesidad o no de tratamiento, ya que para esto los resultados deben correlacionarse con la edad y la historia clínica del paciente.

La incidencia de osteoporosis definida por el criterio mencionado varía según la región estudiada, siendo frecuente que una paciente tenga osteoporosis en una zona y no en otras. La pérdida relacionada con la edad es mayor en el esqueleto central, es decir en la columna, y más lenta en la cadera y calcáneo, por lo que la proporción de mujeres de 60 años con un T-score menor de -2,5 es disímil: en columna 50% por Tomografía Computada Cuantitativa, 38% por DEXA lateral y 14% por DEXA anteroposterior, en antebrazo 12%, en cuello femoral 11%, en cadera total 6%, y en calcáneo por ultrasonido 3%.¹⁸⁰ Es probable que próximamente se establezcan criterios de T-Score específicos para cada región y tecnología¹⁸⁰, y que se considere al estudio de cadera por Dexa como el más importante (o “de oro”).

Cada desvío estandar equivale a un 10% de DMO en columna lumbar y a un 12% en cuello femoral.

- Evaluación del RIESGO DE FRACTURAS

Abundante evidencia sugiere que la medición de la masa ósea predice la probabilidad de fracturas futuras. Como la densidad de mujeres con fractura de cadera se puede superponer con la de controles no fracturadas, la densitometría no es un test para diagnóstico de fracturas, sino que mide el principal factor de riesgo (MASA ÓSEA DISMINUÍDA), que las predispone.

Se ha establecido que por cada desvío estandar (DS) de DMO por debajo del valor del adulto joven (T-Score) se incrementa el riesgo de fracturas al doble. Cummings S. precisó el riesgo de fractura de cadera por cada disminución de un DS

en la DMO de diferentes regiones. El aumento del riesgo va desde 1,5 en la medición del radio a 2,8 cuando se mide en la cadera.

- Evaluación de GANANCIA O PÉRDIDA DE DMO

El método más directo para evaluar cambios en la DMO es por medio de mediciones repetidas. Un estudio por año parece ser un intervalo de tiempo razonable.

Se ha reportado que la gran disminución de DMO con el uso de dosis altas de corticoides ocurre dentro de los tres primeros meses (en pacientes inmunosuprimidas por transplantes).

Es fundamental conocer el coeficiente de variación del equipo (CV) para cada zona para poder considerar que un cambio de DMO es significativo. El CV lo debe calcular el densitometrista estudiando la precisión obtenida al repetir estudios, a corto plazo.

Factores a tener en cuenta al comparar estudios de un mismo paciente pueden ser incremento de artrosis o calcificaciones de partes blandas en el tiempo transcurrido entre los mismos, o aparición de nuevos aplastamientos vertebrales (en este caso la altura de la vértebra será menor en el nuevo Scan AP).

Habitualmente se compara el mismo segmento de la columna lumbar, pero si existe aumento marcado de la DMO en alguna vértebra por alguna de las causas mencionadas, puede ser conveniente excluirla del análisis.

La Densitometría Ósea nueva debe realizarse respetando, tanto las condiciones técnicas (intensidad de energía y velocidad de desplazamiento), como la posición y ángulo del ROI (en inglés: región of interest, rectángulo estandarizado en el cuello del fémur en los estudios de cadera, donde el ángulo ideal es perpendicular al cuello femoral) para obtener áreas que sean comparables en forma y tamaño.

Indicaciones de la densitometría⁶⁰

Se recomienda efectuar una densitometría en:

1. Mujeres mayores de 65 años, y mujeres menores de 65 con presencia de por lo menos un factor de riesgo (ver Tabla 1)
2. Adultos con una fractura por fragilidad, adultos con enfermedades o condiciones asociadas a baja masa ósea o pérdida ósea
3. Hombres mayores de 70 años
4. En todo paciente que necesite ser tratado; también es conveniente hacerlo en el paciente en tratamiento para monitorear resultados, con mediciones periódicas dependiendo del caso.

Es de destacar que hay numerosos trabajos que demuestran la presencia de osteopenia (hasta un 50%) y de osteoporosis (hasta un 30%) en pacientes que no tienen factores de riesgo.

Tabla 1. Factores de riesgo a considerar para la indicación de densitometría ¹⁸¹

- Historia personal de fracturas
- Antecedentes de fractura en familiares de 1^{er} grado
- Enfermedades asociadas (ver Tabla 2)
- Menopausia precoz (< 40 años) o quirúrgica (< 45 años)
- Carencia de estrógenos en la premenopausia
- Delgadez (IMC* < 20, o peso < 57 kg) o trastornos en la conducta alimentaria
- Ingesta de corticoides u otras drogas (ver Tabla 3)
- Tabaquismo (> 10 cigarrillos diarios)
- Trasplante de órganos
- Amenorrea primaria o secundaria
- Inmovilización prolongada
- Bajo consumo de calcio

*IMC: Índice de masa corporal, en kg/m²

Tabla 2: Enfermedades y hábitos que causan disminución de la densidad ósea

- Trastornos de la conducta alimentaria
- Osteomalacia
- Hiperparatiroidismo
- Hipertiroidismo
- Hipogonadismo
- Síndrome de Cushing
- Hiperprolactinemia con trastornos del ciclo menstrual
- Insuficiencia renal crónica
- Litiasis renal, hipercalciuria
- Enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas)
- Síndrome de malabsorción
- Enfermedad celíaca
- Gastrectomía-Cirugía bariátrica
- Artropatías inflamatorias crónicas
- Mieloma múltiple
- Enfermedades hematológicas crónicas
- Neoplasias hematológicas
- Diabetes tipo 1
- Osteogénesis imperfecta
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Inmovilización prolongada (más de 3 meses)
- Neoplasias en general
- SIDA

Tabla 3: Fármacos que causan disminución de la densidad ósea

- Corticoides a cualquier dosis
- Hormona tiroidea a dosis supresivas de la TSH
- Análogos de la Ngr.
- Antiandrógenos
- Inhibidores de la aromatasa
- Anticonvulsivantes
- Anticoagulantes
- Furosemida
- Tiazolidindionas
- Inhibidores de la bomba de protones: ranitidina, omeprazol y similares
- Litio

III. ULTRASONIDO

Este es un método que se encuentra aún en investigación y desarrollo. El ultrasonido reflejaría no sólo la DMO sino también la calidad ósea. Los equipos actuales determinan la velocidad del sonido (SOS), la atenuación del sonido (BVA) y un índice entre ambos parámetros, denominado "rigidez". Los sitios que pueden utilizarse para la medición son el calcáneo y la tibia.¹⁸² Hay estudios comparativos entre los resultados obtenidos mediante densitometría por DEXA y por ultrasonido en dos grupos de mujeres: con fractura de cadera y sus controles de similar edad. Los resultados de las mediciones por ultrasonido del calcáneo fueron, al igual que los obtenidos por densitometría del cuello femoral, significativamente menores en las pacientes con fracturas de cadera comparados con las mujeres controles, de similar edad. La capacidad de discriminación del ultrasonido, juzgada por el Z-Score, fue comparable a la obtenida mediante densitometría del cuello femoral. Estos resultados mostraron que el ultrasonido del calcáneo tiene aparentemente una buena sensibilidad diagnóstica en las fracturas de cadera, y podría ser de utilidad en la investigación del riesgo de dichas fracturas. Una combinación de la DMO por densitometría y del ultrasonido del calcáneo, podría teóricamente, aumentar la investigación del riesgo de fractura.

No se obtuvieron similares resultados con una población de mujeres con fracturas de cadera menores de 75 años de edad, medidas con un equipo de ultrasonido de la tibia.¹⁸³ Dicho equipo de ultrasonido fue en cambio de utilidad, para evaluar la pérdida ósea en pacientes hemodializados respecto de los controles de similar edad.¹⁸⁴ La medición del calcáneo fue útil en la evaluación de la pérdida de masa ósea en pacientes con hipertiroidismo.¹⁸⁵

IV. TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Este método es una extensión lógica de la absorciometría convencional. En ésta, la fuente de radiación utilizada para medir la masa ósea son los rayos X, o bien un isótopo radiactivo, mientras que en la tomografía computada esta radiación es proporcionada por una fuente que usa un haz de electrones acelerado para generar la radiación.

La tomografía computada permite calcular tanto la densidad como la localización de las diversas estructuras dentro del cuerpo vertebral.

Los inconvenientes de la medición de la DMO mediante tomografía computada radican en que, por el momento, permiten medir la DMO de la columna solamente. (En estos últimos años se está investigando sobre la medición de la DMO del cuello femoral) y que el coeficiente de variación es mayor que el obtenido mediante densitometría por Rayos X. Además la dosis de radiación recibida con este método es aproximadamente 1000 mrem, es decir que es cerca de 500 veces mayor que la recibida con la absorciometría tradicional o de Rayos X.

En los últimos tiempos se están incorporando equipos de tomografía computada periférica (pQCT) que permitirían medir los componentes trabecular y cortical del radio distal con menos radiación que la tomografía computada tradicional.¹⁸⁶

V. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RECAMBIO ÓSEO

Introducción

El hueso es constantemente renovado como resultado de dos actividades opuestas, la resorción de hueso “viejo” por los osteoclastos y la formación del hueso “nuevo” por los osteoblastos. La masa ósea es el resultado del equilibrio entre estas actividades metabólicas, y la capacidad de determinar cuantitativamente este estado de equilibrio o las desviaciones del mismo es crucial para la evaluación clínica del paciente con osteoporosis y por ende para nuestro paciente implantológico.

Medir las tasas de formación y resorción ósea por métodos no invasivos es considerablemente sencillo en enfermedades caracterizadas por cambios acentuados en el remodelado óseo, como la enfermedad de Paget o la osteodistrofia renal. Por el contrario, la osteoporosis es una condición en la cual mínimas modificaciones de la actividad remodelatoria llevan a pérdidas significativas de masa ósea en considerables períodos de tiempo.

La histomorfometría de biopsias óseas puede proveer información cuantitativa sobre la tasa de remodelado óseo. Lamentablemente, ésta es una técnica invasiva que provee información específica para el sitio de muestreo, la que no siempre puede ser extrapolada al esqueleto completo. Los estudios de cinética de calcio (que aportan información sobre la actividad de resorción y formación óseas y sobre la absorción de calcio) son una técnica de alto costo y su realización demanda mucho tiempo. Ambas, por lo tanto, están restringidas a la investigación.

Los marcadores bioquímicos, no invasivos y de fácil realización, representarían en consecuencia, la alternativa clínica ideal.

Desafortunadamente, la mayoría de los marcadores bioquímicos convencionales con frecuencia son normales en el paciente con osteoporosis. Existe, por lo tanto, una clara necesidad de marcadores bioquímicos suficientemente sensibles para proveer información sobre la actividad de remodelado óseo en los pacientes con osteoporosis y, de este modo, obtener información sobre la patogénesis de la enfermedad y controlar los efectos de la terapéutica establecida.

El marcador bioquímico ideal debería ser específico para el tejido óseo y para uno de sus procesos metabólicos. Es importante conocer su vida media en el caso de marcadores de circulación plasmática, puesto que no sería práctico medir un marcador con una vida media de unos pocos minutos. Además, el modo de aclaramiento de la molécula es importante, ya que si es aclarada por los riñones, la función renal del paciente debería ser tomada en cuenta para interpretar los resultados. Si el marcador sufre metabolismo intermedio y se liberan fragmentos a la circulación, un ensayo que reconozca no sólo la molécula intacta sino algunos de los fragmentos puede conducir a interpretaciones erróneas de los resultados. Contrariamente, en el caso de un marcador determinado en orina, éste debería ser completamente aclarado por el riñón y no metabolizado. Sobre la base de estas premisas y la experiencia acumulada, se informa a continuación los marcadores bioquímicos actualmente disponibles para evaluación del paciente con osteoporosis en su uso clínico.

En el siguiente cuadro se enumeran los marcadores del recambio óseo que habitualmente son determinaciones de la actividad enzimática de las células durante la formación o la resorción de hueso (como la actividad de la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida) o mediciones de los componentes de la matriz ósea liberados a la circulación durante la síntesis o la degradación del hueso (como la hidroxiprolina y la piridinolina).

Formación	Resorción
<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina total y ósea • Osteocalcina • Péptidos del procolágeno de tipo I 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato resistente • Hidroxiprolina • Piridinolina y desoxipiridinolina • Telopéptidos del colágeno de tipo V (“α y β-Cross laps”)

CUADRO Nº 22 Marcadores bioquímicos del recambio óseo

V1. Marcadores de formación ósea

a) Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina fue el primer marcador utilizado para evaluar la formación ósea.

El grupo de las fosfatasas alcalinas está compuesto por un conjunto de enzimas ubicadas en la parte externa de la membrana plasmática de las células que hidrolizan uniones éster fosfórico de sustratos orgánicos e inorgánicos. Como su nombre lo indica actúan en presencia de pH alcalino.

La información para su síntesis está codificada por diversos genes, probablemente varios para la producción de fosfatasa alcalina placentaria, otros para la enzima de origen intestinal y de células germinales y un único gen que codificaría la isoforma ósea, hepática y renal.¹⁸⁷

Las isoformas más abundantes de fosfatasa alcalina son la ósea y la hepática. Se intentó su separación de diversas maneras, por calor (la enzima ósea es termolábil y se desnaturaliza a 56°), precipitación por lectina y electroforesis, pero actualmente se utilizan anticuerpos monoclonales para cuantificar la isoforma proveniente del hueso en forma más específica.

Se han propuesto diferentes funciones biológicas de la fosfatasa alcalina ósea y actualmente se acepta que se trate de un promotor directo de calcificación por liberación de fosfato hacia la matriz ósea o que sea un estimulador indirecto de formación de cristales de hidroxiapatita.

La actividad de la fosfatasa alcalina varía según la edad y el sexo: es mayor en los niños en edad de crecimiento (sin deferencias de sexo), con cifras que duplicarían o triplicarían las del adulto normal, entre la segunda y cuarta décadas sería más alta en los varones y en la quinta y la sexta décadas en las mujeres, con un pico entre los 55 y 60 años.

En las fracturas en etapa de consolidación la actividad de la fosfatasa alcalina ósea aumenta entre los 7 y 10 días del episodio y se mantiene elevada durante las 4 a 6 semanas siguientes. La osteomalacia induce un aumento espurio de la fosfatasa alcalina sin reflejar formación del hueso.

La fracción ósea de la fosfatasa alcalina se eleva en situaciones de recambio óseo aumentado, como en la enfermedad de Paget ósea, el hiperparatiroidismo, el raquitismo hipofosfatémico, el hipertiroidismo y la intoxicación con aluminio.

La fosfatasa alcalina sérica total puede tener actividad aumentada en el tromboembolismo pulmonar, el infarto de miocardio y en los tratamientos con sales de oro, antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol e hipoglucemiantes orales. No se encuentra elevada en el hepatocarcinoma. Las ventajas que presenta para su

medición son su escasa variación diurna (atribuible a su prolongada vida media de 1 a 2 días) y a la falta de depuración renal (por lo cual se puede evaluar en pacientes con insuficiencia renal crónica).

La fracción ósea de la fosfatasa alcalina es un excelente marcador de la respuesta terapéutica: aumenta entre 30 a 50% durante la terapia con estimuladores de la formación ósea, como el flúor y disminuye cuando se suspende este tratamiento. En pacientes con alto recambio óseo, la administración de bifosfonatos puede reducir la actividad de la fosfatasa alcalina, lo cual sugiere una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Mientras que la medición de la actividad de la fosfatasa alcalina ósea y también total es útil en patologías que presentan recambio óseo muy aumentado, no parece que sea un marcador de suficiente sensibilidad y especificidad en osteoporosis; un ejemplo de esto último es su baja correlación con los parámetros histomorfométricos de remodelado óseo.

b) Osteocalcina

La osteocalcina es otro marcador de formación ósea, es la proteína no colágena más importante del hueso. Está constituida por 49 aminoácidos con tres grupos carboxilglutámicos (Gla), por lo cual también es llamada proteína Gla ósea. La carboxilación por la cual se unen los grupos Gla es vitamina K dependiente y se diferencia de los factores de coagulación que contienen reservorios Gla en que la osteocalcina no es sensible a la warfina, por lo que se evidencian valores conservados en pacientes en tratamiento con este anticoagulante. Los residuos Gla le confieren a la osteocalcina la propiedad de unirse al calcio y con mayor afinidad a la hidroxiapatita.

La proteína Gla ósea es sintetizada predominantemente por los osteoblastos, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso y el resto es liberado a la corriente sanguínea. Circula en sangre como molécula intacta (36%), un fragmento N – Terminal (40%) y tres fragmentos pequeños (34%), La osteocalcina es eliminada por filtración glomerular y es degradada en los túbulos renales.

La osteocalcina posee variación diurna con un pico a las 4 AM y un nadir a las 5 PM y muestra diferencias de alrededor del 15% por lo cual para su determinación sería conveniente realizar la extracción de sangre entre las 8 AM y las 11 AM. También varía dentro del ciclo femenino, elevándose alrededor de 20% durante la fase lútea.

La proteína Gla ósea presenta variación etaria con un pico en la pubertad para ambos sexos en correlación con el crecimiento esquelético. Durante la quinta y la sexta década los valores son mayores en las mujeres en asociación con los cambios posmenopáusicos.

Es importante considerar que el grado de gammacarboxilación puede afectar la inmunorreactividad y sería una observación interesante el hecho que las formas no carboxiladas aumentan con la edad, lo que puede indicar un riesgo mayor de fractura.

Algunos anticuerpos pueden reconocer, además de la molécula intacta, fragmentos de osteocalcina liberados a la sangre durante la resorción en estados de recambio óseo aumentado. Esto implica que la osteocalcina es un marcador del recambio óseo cuando los procesos de formación y resorción se encuentran acoplados y es un marcador específico de formación ósea cuando ambos procesos se hallan desacoplados, tal como ocurre en el mieloma y en la osteoporosis.

Se observa elevación de osteocalcina en los estados de recambio óseo aumentado: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, fracturas, enfermedad de Paget (puede no elevarse en la forma monostótica), acromegalia, tratamientos con vitamina D, osteomalacia, reposo prolongado.

La disminución de osteocalcina se observa en casos de recambio óseo bajo: hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento.

En pacientes menopáusicas los valores de osteocalcina pueden disminuir luego del tratamiento de reemplazo hormonal.

El dosaje de osteocalcina puede utilizarse para el control en la respuesta al tratamiento con bifosfonatos o calcitonina. Se observó elevación de osteocalcina luego de administración de vitamina D en sujetos osteoporóticos, en pacientes con raquitismo hipofosfatémico y en niños con déficit de hormona de crecimiento luego del tratamiento. También se encontraron modificaciones en los valores de osteocalcina luego del ejercicio.¹⁸⁸

Se observó disminución de osteocalcina en pacientes durante el tratamiento con esteroides, y variaciones en ambos sentidos en la artritis reumatoidea.¹⁸⁹

En tratamientos con parathormona administrada cíclicamente se encontraron elevaciones importantes de osteocalcina.

c) Péptidos del Procolágeno de tipo I

Otros marcadores de formación ósea son los péptidos del colágeno de tipo I. El colágeno es la proteína más abundante del hueso. El tipo I constituye alrededor del 90% de la matriz orgánica, pero, también puede hallarse en otros tejidos, principalmente la piel. Es sintetizado por los osteoblastos en forma de una molécula precursora de procolágeno de tipo I, que contiene extensiones no helicoidales y parcialmente globulares, tanto en el extremo carboxiloterminal (PICP), como en el extremo aminoterminal (PINP).

Previo a su ensamble dentro de las fibras de colágeno, las extensiones carboxiloterminal y aminoterminal son clivadas por peptidasas específicas que son liberadas en el líquido extracelular; de esta forma el monto de PICP y de PINP circulante es equivalente al colágeno tipo I depositado en la matriz orgánica ósea.

Las secuencias carboxiloterminales proporcionales a la síntesis de colágeno de tipo I pasan a la sangre; por lo tanto, sería aun marcador específico de formación de esta sustancia, como lo demuestran estudios radioinmunológicos.

El péptido carboxiloterminal presenta variación diurna con elevación en la noche y tiene una vida media muy corta (6 a 8 minutos) probablemente debido a su rápida captación por células endoteliales hepáticas por vía de un receptor específico. Por su metabolismo hepático, su determinación en las hepatopatías es variable.

Los datos acerca del metabolismo in vivo y la vida media de la fracción aminoterminal aún son escasos.

Los péptidos del procolágeno muestran una elevación de sus valores en situaciones de aumento del recambio óseo, como ocurre en la enfermedad de Paget ósea, el hiperparatiroidismo y la adolescencia. En cambio, en la osteogénesis imperfecta se observan valores disminuidos debido a la defectuosa producción de colágeno en esta patología.

En cuanto al péptido carboxiloterminal, existen trabajos que muestran su correlación con la histomorfometría.

V2. Marcadores de resorción ósea

a) Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP)

La fosfatasa ácida es una enzima lisosómica que está presente en el hueso, la próstata, las plaquetas, los eritrocitos y el bazo. Estas diferentes isoenzimas pueden separarse por métodos electroforéticos.

La fosfatasa ácida ósea es liberada a la circulación durante el proceso de resorción. Se puede medir en el laboratorio con métodos cinéticos y por su propiedad de ser resistente al tartrato. Los sustratos que se utilizan en los ensayos son p-nitrofenil o α -neftil fosfato; este último es más específico para la fosfatasa ácida tartrato resistente osteoclástica. Los problemas que se presentan con estos métodos incluyen: la interferencia con la fosfatasa ácida eritrocitaria y plaquetaria, la presencia de inhibidores y la relativa inestabilidad de las muestras aún en estado de congelación.

Se describió el desarrollo de un nuevo inmuno ensayo en el que se emplearon anticuerpos dirigidos específicamente contra la fosfatasa ácida tartrato resistente para estudiar la capacidad de este marcador como predictor de la actividad osteoclástica en la osteoporosis.

La fosfatasa ácida tartrato resistente se ha encontrado elevada en el hiperparatiroidismo primario, las metástasis óseas, en pacientes ooforectomizadas, en la enfermedad de Paget ósea, y en personas sometidas a reposo prolongado.

b) Hidroxiprolina (HPX)⁶³

La hidroxiprolina (HPX) representa el 13% del contenido de aminoácidos en la molécula de colágeno. Está presente en otras estructuras similares al colágeno, como el componente C1q del complemento.

La hidroxiprolina liberada durante la degradación del colágeno no puede ser reutilizada en la nueva síntesis; por lo tanto su excreción refleja la resorción de la matriz ósea.

Aproximadamente el 85-90% de la hidroxiprolina liberada del tejido óseo es oxidada en el hígado; sólo el 10 a 15% aparece en la orina en forma libre y unida a péptidos de distinto tamaño.

Cuando la determinación se realiza en orina de 24 hs., es necesaria una dieta libre en colágeno, en la que se evite la ingesta de gelatina y otras sustancias que lo contengan debido a que la hidroxiprolina puede provenir de algunos alimentos. Esto no es necesario si las muestras se toman en orina de 2 hs. luego de 12 hs. de ayuno.

La hidroxiprolina se puede medir por métodos colorimétricos o cromatografía líquida. En ambos casos se requiere una hidrólisis ácida ya que casi el 90% está presente en la forma de péptidos pequeños.

Como consecuencia de su metabolismo, la hidroxiprolina se correlaciona débilmente con la resorción ósea determinada por cinética de calcio o por histomorfometría.

A pesar de su falta de especificidad la hidroxiprolina ha sido uno de los marcadores del recambio óseo más ampliamente usados. En diversos estudios, la excreción de hidroxiprolina se correlacionó con resorción ósea en sujetos con osteoporosis, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo e hipotiroidismo.

La hidroxiprolina urinaria se ha usado para monitorear los efectos del tratamiento en la enfermedad de Paget ósea y en la osteoporosis así como para

evaluar los cambios a corto y largo plazo de la suplementación con calcio en mujeres posmenopáusicas.

c) Puentes intermoleculares (“cross-links”) del colágeno óseo: piridinolina (PYR) y desoxipiridinolina (D-PYR)

El colágeno óseo se caracteriza por la presencia de uniones cruzadas (“cross-links”) de piridinio entre el extremo de una molécula de colágeno y la porción helicoidal de la molécula adyacente. Estos residuos de piridinio representan el mecanismo principal para estabilizar las moléculas del colágeno. Estos puentes intermoleculares toman dos formas:

Piridinolina (PYR o hidroxilisilpiridinolina) y desoxipiridinolina (D-PYR o lisilpiridinolina). En ambas formas, dos residuos hidroxilisina presentes en los telopéptidos aminoterminal y carboxilterminal se fusionan y se forma una unión con el residuo hidroxilisina o lisina en la porción alfa-helicoidal de la molécula de colágeno adyacente. Ese proceso es extracelular, luego de la deposición de las moléculas de colágeno en la matriz orgánica y los puentes intermoleculares son liberados a la circulación sólo durante el proceso de resorción.

La piridinolina está ampliamente distribuida en tejidos conectivos, incluidos el hueso y el cartílago, y su mayor concentración se halla en este último; la desoxipiridinolina es más específica del hueso y se encuentra en menor concentración en la dentina, la aorta y los ligamentos.

Debido a que el recambio del hueso es mucho mayor que el de otros tejidos conectivos, las concentraciones de piridinolina y desoxipiridinolina en los líquidos biológicos predominantemente son provenientes del hueso. La proporción relativa de ambas en la matriz ósea es variable según las especies.

Se piensa que la piridinolina y la desoxipiridinolina no son catabolizadas in vivo, pero algunas evidencias sugieren un metabolismo hepático parcial. Son excretadas por la orina en forma libre en alrededor del 40% y el resto unidas a péptidos.

La fluorescencia natural que presentan las moléculas de piridinio permite que los puentes intermoleculares se puedan medir por cromatografía líquida, previa hidrólisis y extracción de las muestras. Este método, a pesar de ser relativamente sencillo y específico, tiene poca reproducibilidad como consecuencia de los pasos preanalíticos. En el comercio se encuentran disponibles inmunoensayos con anticuerpos policlonales y en los últimos años se introdujo un nuevo inmunoensayo con anticuerpos monoclonales; estos ensayos miden los puentes intermoleculares libres.

Ambos puentes intermoleculares aumentan entre el 50 y el 100% durante la menopausia y disminuyen a los niveles premenopáusicos luego de la terapia hormonal. En pacientes con osteoporosis vertebral, la desoxipiridinolina, se correlaciona con el recambio óseo medido por cinética de calcio e histomorfometría, a diferencia de la pobre correlación de la hidroxiprolina.

Una ventaja adicional es que el paciente no necesita una dieta previa a la toma de la muestra. Otra es que no exige orina de 24 hs. ya que una muestra de orina de dos (2) horas con ayuno prolongado correlaciona perfectamente.

Es importante señalar que la variabilidad de piridinolina y desoxipiridinolina está dada por la incidencia de diferentes factores que afectan el metabolismo esquelético como: disponibilidad de calcio, vitamina D, realización de ejercicio físico, exposición a la luz solar, entre otras.¹⁹⁰⁻¹⁹¹

La piridinolina y desoxipiridinolina son utilizadas internacionalmente como uno de los marcadores de recambio óseo más importantes que indica además de reabsorción, alteraciones en el metabolismo del colágeno.¹⁹² Méndez Estrada y Wyatt (2004) reportaron un trabajo donde miden la excreción urinaria de desoxipiridinolina y su relación con la densidad mineral ósea en la disminución de estrógenos en mujeres posmenopáusicas. En el mismo la D-PYR se asoció significativamente a estradiol y a años de posmenopausia pero no hubo asociación de D-PYR con peso, talla, DMO ni con el consumo de calcio y fósforo.¹⁹³ Lastra y Caicedo (2000) estudiaron los efectos de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas sobre la masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) con el objetivo de observar los efectos de las dosis fisiológicas de hormonas tiroideas sobre la masa ósea y sobre los indicadores de recambio óseo [fosfatasa alcalina específica del hueso (FALK) desoxipiridinolina urinaria]. Se estudiaron 10 pacientes con HS a quienes se les suministró L-tiroxina sódica. Los controles de TSH, T-3 y T-4, FALK y D-PYR se realizaron cada 3 meses. La densidad mineral ósea se determinó al inicio y al final del tratamiento por DEXA. En los resultados los niveles de TSH disminuyeron de 11,14 n².10 mU/ml a 2,66 n 0,37 mU/ml (p<0,01). La D-PYR se incrementó de 4,22 n 0,95 a 8,58 n 2,7 nM D- PYR/mM de creatinina (p=0,01). La FALK de 12,4 n 2,02 inicial a 26,77 n 4,34 ng/ml (p=0,01). La masa ósea se incrementó en la columna lumbar AP (p=0,0057), en la lateral (p=0,013). Llegándose a la conclusión que la administración de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas a pacientes con HS afectó el recambio y la masa ósea.¹⁹⁴ Del mismo modo Tedesco y col. en el año 2001 estudiando la osteolisis familiar expansiva llegaron a la conclusión que la fosfatasa alcalina y la D-PYR están elevadas en grado variable mientras que otros indicadores son normales.¹⁹⁵ La D-PYR se ha utilizado también en relación con la ingesta de calcio¹⁹⁶, la hormona estimulante del folículo, el estradiol y la inhibina como criterio de decisión para el inicio de la THR en el climaterio¹⁹⁷, la vitamina C¹⁹⁸, el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas con pamidronato intravenoso en pacientes con patología esofagogástrica¹⁹⁹; llegando a la conclusión que es un marcador de resorción válido en dichos casos.

d) Telopéptidos

Las piridinolinas son excretadas principalmente unidas a péptidos de la molécula de colágeno; en consecuencia, muchos laboratorios han desarrollado ensayos para estos fragmentos que se denominan telopéptidos aminoterminal y carboxiloterminal (N-telopéptidos y C-telopéptidos).

El telopéptido N-terminal es la fuente del 60% de la desoxipiridinolina unida a péptidos que se encuentra en la orina. Es un producto directo de la proteólisis osteoclástica, no requiere un metabolismo previo por el hígado para su generación y es depurado rápidamente por el riñón.

Se ha desarrollado un Elisa con anticuerpos monoclonales que reconoce una conformación en la cadena $\alpha 2$ del telopéptido aminoterminal, lo cual da mayor especificidad. El colágeno para ello debe ser roto en péptidos pequeños que contengan esa secuencia.

La concentración de NTX en la orina es mayor durante la infancia, muestra un pico en la adolescencia y cae a una meseta (plateau) en la madurez. Luego de la menopausia la concentración vuelve a aumentar.

En pacientes tratados con bifosfonatos la concentración de NTX disminuye hasta un 70% con dependencia de las dosis. Este marcador se ha utilizado para monitorear la respuesta a este tipo de tratamiento en la enfermedad de Paget ósea.

También hay descripciones de ensayos para los telopéptidos carboxiloterminales. El ensayo ICTP que usa un anticuerpo policlonal preparado con colágeno humano para determinación en suero, no mostró evidencias clínicas como indicador específico de resorción ósea (Garnero 1994). Otro ensayo de C-telopéptido para orina que usa un anticuerpo policlonal contra una forma isomerizada de un octapéptido sintético (Glu-Lys-Ala-His- β Asp-Gly-Gly-Arg) (β -CTX o " β -Cross laps") (Bonde y col 1994-1995) fue evaluado en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con distinto tipo de tratamiento y se encontró buena respuesta.

Se ha desarrollado un RIA con anticuerpos monoclonales contra un octapéptido no isomerizado (α -CTX). La medición simultánea de ambas formas puede usarse para calcular la relación de α -CTX: β -CTX como índice de recambio óseo. Por ejemplo esta relación está elevada en la orina de pacientes con enfermedad de Paget no tratada y decrece después del tratamiento con bifosfonato.²⁰⁰

Se ha descrito²⁰¹ un Elisa para la medición de β -CTX en suero, el cual utiliza dos anticuerpos monoclonales que reaccionan con una forma isomerizada del telopéptido carboxiloterminales (la isomerización es un proceso que ocurre en ciertas proteínas relacionado con la edad de éstas). Numerosos estudios avalan su utilidad clínica y su velocidad de respuesta a los tratamientos.²⁰²⁻²⁰³

Conclusión

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son útiles para la detección de pacientes con recambio óseo acelerado y para la evaluación de la respuesta al tratamiento con diversas patologías óseas.

- Las **condiciones** que debería cumplir un marcador para ser ideal serían las siguientes:
 - 1) Ser específico para el tejido óseo y para uno de sus procesos metabólicos (formación o resorción).
 - 2) Tener una vida media conocida. No sería práctico medir un marcador con vida media de pocos minutos.
 - 3) No presentar alteración en enfermedades hepáticas o renales. Si es metabolizado por el hígado o es aclarado por los riñones, debe tenerse en cuenta la función hepática y renal del paciente al momento de interpretar los resultados.
 - 4) No producir metabolitos intermedios. Si el marcador sufre metabolismo intermedio y se liberan fragmentos en la circulación, un ensayo que reconozca no sólo la molécula intacta sino también alguno de los fragmentos puede dar resultados erróneos.

- Algunas **desventajas** de los marcadores son:
 - 1) Influencia de la dieta, como en el caso de la hidroxiprolina.
 - 2) Alteración de los valores por disminución del filtrado glomerular, por ejemplo la osteocalcina.
 - 3) Influencia de la función hepática como sucede con los péptidos del procolágeno de tipo I.

- 4) Variaciones biológicas y analíticas.²⁰⁴ El error que producen estas variaciones se podría evitar en parte realizando varias determinaciones previas y durante el tratamiento.²⁰⁵

A pesar de que aún no existe un marcador bioquímico perfecto, sin las desventajas mencionadas, la aplicación clínica de los marcadores bioquímicos de recambio óseo es cada día más importante, como también lo es su investigación tendiente a mejorar las técnicas para su valoración, encontrar su determinación genética y evaluar la posibilidad de que se logre diferenciar las alteraciones del tejido óseo cortical del trabecular.

- En **investigación básica y clínica** el uso de los marcadores de recambio óseo es de gran utilidad en los siguientes casos:
 - 1) Identificación de osteoblastos, células que en respuesta al estímulo con PTH producen osteocalcina.
 - 2) Para conocer el grado de diferenciación de osteoblastos según sus productos de síntesis: osteocalcina, colágeno o fosfatasa alcalina.
 - 3) Para evaluar factores que controlen la actividad ósea en animales: inmovilización, ooforectomía, citocinas, hormonas y drogas.

Desde el punto de vista práctico se debe evaluar la posibilidad de realizar la mayor variedad de determinaciones de diferentes marcadores a fin de aumentar la sensibilidad y la especificidad diagnósticas. Lo más probable será que no se pueda contar con todos ellos salvo en sitios de referencia, por lo cual puede ser de gran utilidad la realización de dos marcadores: uno de formación y uno de resorción que estén validados con otros métodos.

Un dato importante con respecto a los valores considerados normales por estudios de población es que, al igual que en todos los aspectos de la medicina, la interpretación de los resultados será particular para cada paciente, de modo que el seguimiento de las variaciones de un marcador puede ser importante a pesar de estar dentro de los valores considerados normales para el método. En otras palabras, se deben tener en cuenta los valores de cada individuo y su diferencia entre una determinación y otra.

Los marcadores bioquímicos han mostrado cambios importantes tempranamente en el caso de pérdida ósea acelerada²⁰⁶, así como la posibilidad de realizar evaluaciones para el seguimiento del tratamiento de pacientes en los que la densitometría presenta dificultades técnicas para su realización. En el aspecto asistencial, a modo de orientación, las determinaciones de laboratorio serían útiles en la etapa basal y a los dos o tres meses de iniciado el tratamiento para continuarlo o no y posteriormente en forma semestral.²⁰⁷⁻²⁰⁸

VI. HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA

La histomorfometría ósea clásica es la cuantificación de parámetros dinámicos y estáticos del hueso. El tema se ha descrito en varios libros de texto.⁶³

La misma estudia la histología del hueso, la dinámica ósea (modelado y remodelado) y las consecuencias del recambio de hueso para la estructura ósea.

Las técnicas incluyen:

- a. Histología del tejido óseo no descalcificado.
- b. Microscopía electrónica de barrido.
- c. Reconstrucción tridimensional del hueso esponjoso basada sobre secciones histológicas normales y métodos computarizados de alineación.

III. 5 APECTOS BIOLÓGICOS DE LOS IMPLANTES

Por lo general, se habla de implantes “oseointegrados” refiriéndose al proceso biológico de mayor importancia que es la unión íntima que se establece entre el tejido óseo y la superficie implantar.

Un concepto más moderno tiende a describir la integración del implante en un sentido más general, incluyendo también al análisis de lo que sucede a nivel de la interfase entre la superficie implantar y los tejidos blandos epiteliales y conjuntivos supracrestales.²⁰⁹

1. La Oseointegración

La oseointegración se define como una conexión directa, estructural y funcional, entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante (constituido por óxido de titanio) sometido a carga funcional²¹⁰, sin interposición de tejido blando (Fig. 65)²¹¹

Fig. 65 Sección histológica que muestra la adherencia íntima del tejido óseo en la superficie implantar.²¹¹



En un principio se produce una osteogénesis perimplantaria producto de la osificación y de la maduración ósea, llamada oseointegración, que se da a los 4 meses en el maxilar inferior y a los 6 meses en el superior. La oseointegración se consolida luego de comenzada la carga, ya que ésta estimula al hueso que circunda al implante y lo induce a remodelarse para adaptarse mejor a las fuerzas recibidas. De esta manera, existe una cooperación entre ambos, donde el hueso le da anclaje al implante y el implante estimula al hueso para que se mantenga funcional. La creación y mantenimiento de la oseointegración depende de las capacidades de reparación y remodelación de los tejidos involucrados, así como de la correcta distribución de fuerzas sobre las prótesis.²¹²

Por otra parte, histológicamente ha sido demostrado que la superficie implantar produce una interfase no solo con el tejido óseo sino también con el tejido de los espacios medulares (Fig. 66), y que la conexión entre la superficie implantar y el tejido óseo se produce a través de una capa de material amorfo constituido por glicoproteínas y mucopolisacáridos de alto peso molecular. Asimismo se observó que con el transcurrir del tiempo, se asiste a modificaciones cuantitativas tanto del material amorfo, que disminuye de espesor, como de la capa de TiO_2 , que aumenta. Todavía son desconocidas las consecuencias que este dinamismo de naturaleza químico-físico y biomecánica puede llevar a largo plazo.²¹³

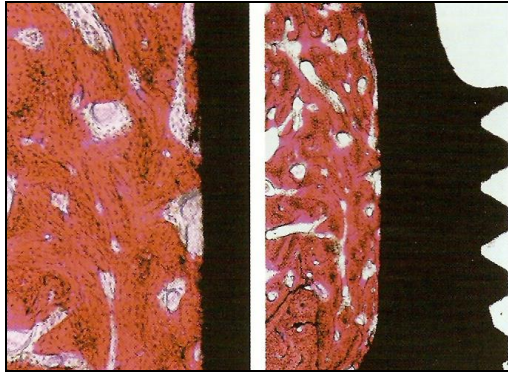


Fig. 66 Sección histológica que muestra áreas en las cuales el contacto con la superficie implantar se sucede con (A) tejido óseo y (B) con el material contenido en los espacios medulares.

El proceso de oseointegración es dependiente del tiempo, e investigaciones no recientes ya habían demostrado que este proceso no se producía en forma adecuada, sino después de las primeras 3-4 semanas mientras que una amplia superficie de contacto entre hueso y superficie implantar era observable solo después de 3 meses aproximadamente. Esto llevaba a la necesidad de evitar la carga funcional durante un número variable de meses: por lo menos 3 por cada implante insertado en la mandíbula y hasta 6 meses para los aplicados en el maxilar superior. Investigaciones clínicas y experimentales posteriores demostraron que las variaciones de la rugosimetría de la superficie implantar, está asociada a la capacidad de disminuir los tiempos establecidos, permitiendo una utilización funcional más precoz de los implantes.²¹⁴

- **Reconstrucción de una lesión quirúrgica alrededor de los implantes dentales**

La reconstrucción de la lesión quirúrgica inducida por procedimientos de incorporación de implantes dentales, con características de bioinercia superficial, prevé la activación de una respuesta biológica que conlleva a la reparación de los tejidos dañados y a la integración anquilótica del implante.

La osteogénesis, es decir, la diferenciación de los elementos mesenquimatosos en células con capacidad osteoformativa que se verifica en el contexto del blastema fibrocelular, es el evento base para que el implante bioinerte pueda ser rodeado de tejido óseo. Para que la osteogénesis se verifique es necesario:

- ✓ Una intervención quirúrgica que haya respetado los tejidos.
- ✓ Total ausencia de movilidad del implante.
- ✓ Control de la invasión celular por fenotipos de mayor crecimiento.
- ✓ Prevención de posibles fenómenos sépticos.

- **Incorporación de los implantes: Protocolos**

LINE – TO - LINE Vs. PRESS-FIT

Las técnicas de incorporación quirúrgica de los implantes han sido desarrolladas en función de la posibilidad de obtener una respuesta anquilótica. Este objetivo se realiza, en el caso de los implantes, a través de la obtención de una estabilidad primaria. La ausencia de movimientos relativos entre el hueso e implante es el requisito fundamental para que el mesénquima indiferenciado pueda orientarse hacia el fenotipo osteoblástico. Los protocolos quirúrgicos más acreditados en ortopedia protésica²¹⁵ e implantología oral²¹⁶ prevén fundamentalmente dos escuelas de pensamiento, en lo referente a las modalidades de incorporación de los injertos

aloplásticos. Ambos coinciden en lo referente a estabilidad primaria; pero son divergentes en cuanto a la forma de obtener el máximo rendimiento de los recursos celulares y biohumorales, que se activan durante las fases de respuesta biológica a la lesión traumática.

En el caso de la técnica LINE-TO-LINE (Fig.67), la fase de regeneración no se separa del modelo natural de reparación en estado de silencio funcional.

La técnica PRESS-FIT, se centra en incentivar la fase de regeneración, garantizando desde el principio que el tejido óseo pueda tener una respuesta orgánica proporcional. Así la terapéutica es activa sobre la formación de hueso primario, en cuanto el factor desencadenante es mecánico (Fig. 68).

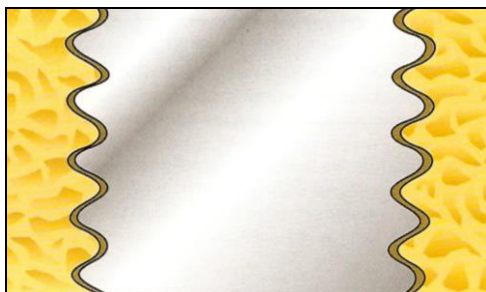


Fig. 67 TÉCNICA LINE-TO-LINE. Perfecta congruencia entre la forma y las dimensiones del implante y del lecho receptor.

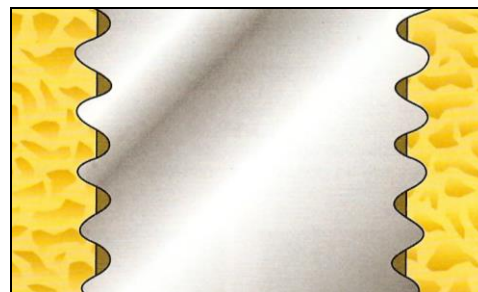


Fig. 68 TÉCNICA PRESS-FIT. La zona receptora es de menor dimensión que el implante por lo que la inserción sucede algo forzadamente (Percusión o enroscado).

CUADRO Nº 29. Características de las técnicas

Tipo	Lecho	Inserción del Implante	Daño Tisular	Estabilidad Primaria	Reparación	Funcionalidad	Desventajas
LINE TO LINE	Congruente	Pasivo	Menor	Menor	En reposo	Tardía	Más estandarizado
PRESS FIT	Sub-perforación	Activo	Mayor	Mayor	En distracción	Precóz	Menos estandarizado

- **Evaluación de la reconstrucción de una lesión quirúrgica alrededor de los implantes bioinertes en titanio.**

La dinámica de la reconstrucción de una lesión quirúrgica producida por la incorporación del implante y de la entidad osteogénica pueden ser evaluados, en sus aspectos esenciales, bajo la única condición de que sean minimizadas las variables ligadas con las cargas mecánicas que actúan sobre los tejidos en reconstrucción. Estas son producidas en el inmediato de la metodología de la inserción del implante y después de una eventual funcionalidad precoz.

El presupuesto esencial para el estudio histológico prevé, por lo tanto, la exclusión de las metodologías de incorporación del implante en press-fit y limita a las del tipo line-to-line.

Con este fin, la precisa congruencia entre implante y lecho receptor, asociada con la reconstrucción prolongada de la lesión quirúrgica en condiciones de reposo para estímulos funcionales, son las condiciones esenciales sobre la cual se basan la mayoría de los actuales protocolos implantares para lograr el estado de anquilosis.

De todos modos las posibilidades reales de congruencia observadas al microscopio óptico no siempre son tales, pero a la luz de los resultados de estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, la evidencia de esta incongruencia no parece ser discriminante.²¹⁷

De la misma forma, aún debe ser esclarecido cómo los microcambios presores locales que involucran la componente celular, presentes no sólo en los espacios medulares, sino también en la parte mineralizada del hueso, puedan influenciar y en qué medida, la respuesta osteogénica primaria a la incorporación del implante.

Entonces, con el fin de evaluar el proceso reparador primario y la respuesta osteogénica, es necesario un sistema implantar que intente lograr la máxima congruencia entre el lecho receptor y el implante a través del menor trauma quirúrgico en la preparación del área implantar, incorporación sin compresión en los tejidos adyacentes y anclaje estable en hueso compacto y esponjoso.²

- **Determinación de etapas en la reconstrucción de la lesión implantar**

La evolución de los eventos biológicos ha sido evaluada experimentalmente sobre animales utilizando un protocolo implantar de tipo line to line.

Para las pruebas in vivo, el modelo experimental adoptado es la epífisis distal del fémur del conejo, que por las características morfoestructurales de base se presenta adecuada para la incorporación de un implante dental. La duración de la reconstrucción de hueso de conejo ha sido estimada en tres veces más rápida con respecto a la del hombre, en virtud del turnover característico de este animal. Los implantes han sido insertados, por norma, transversalmente con respecto al eje longitudinal del fémur. El monitoreo de la evolución de la reconstrucción ósea ha sido conducida gracias a evaluaciones morfoestructurales en microscopía óptica en intervalos de tiempo pares a 0, 7, 15, 30, 60, 90 ó 180 días de la intervención.²¹⁸

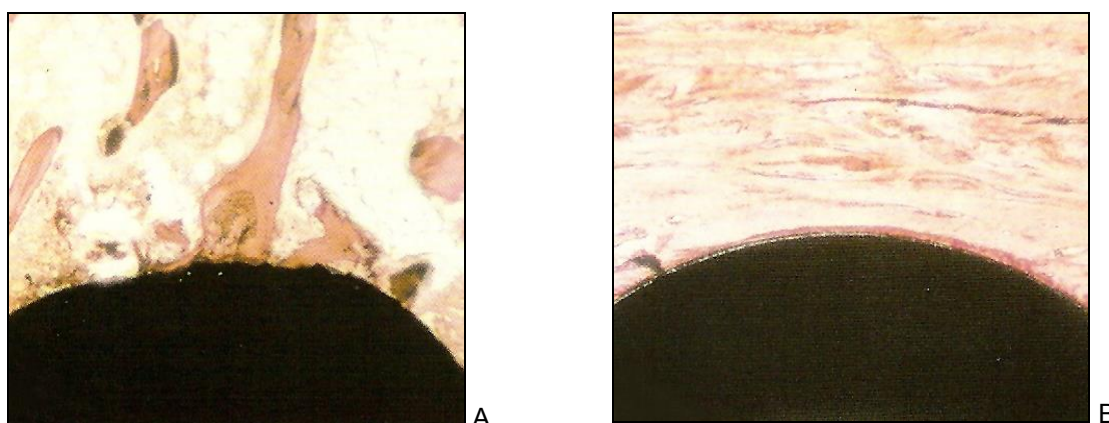


Fig. 69 Acomodamiento micromecánico del implante al lecho óseo²
A: en el hueso esponjoso; B: en el hueso compacto

Ambos están en estrecho contacto sin que se haya producido el desplazamiento de detritus óseo durante el labrado.

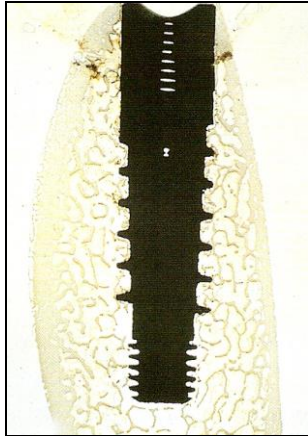
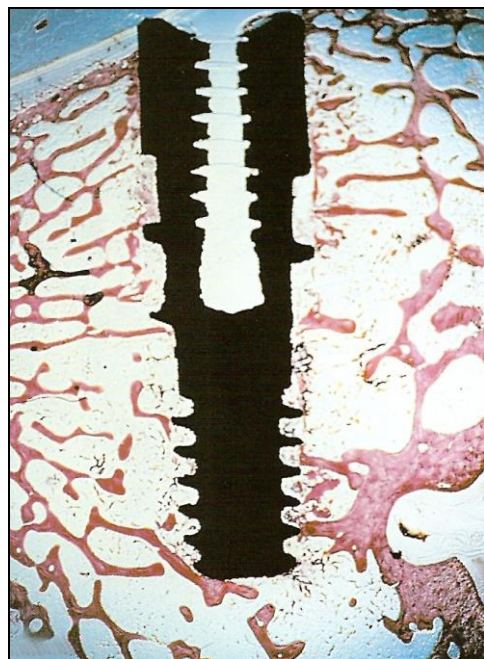


Fig. 70 Monitoreo a través del MO de la reparación ósea en el día de la intervención.² La inserción del implante interrumpe la pared ósea y el retículo tridimensional formado por las trabéculas del hueso esponjoso. A nivel histológico se observa: a) Fractura de las trabéculas del hueso esponjoso: las mismas presentan márgenes netos, b) Detritus óseo: producidos por el fresado, en la periferia del implante. Aunque la cantidad es mínima (fueron removidos por el lavado continuo), c) Hematoma: consecuencia de la lesión de los vasos medulares, en la periferia del implante. Tiene una extensión que no supera los 100-200µm.

• Tiempo: 7 días

Fig. 71 Monitoreo a través del microscopio óptico de la reconstrucción ósea, a los 7 días de la intervención²

- El implante es sostenido por estructuras trabeculares pre-existentes interrumpidas y con el hueso cortical que rodea al cuello del implante.
- La flogosis y la invasión celular se está resolviendo.
- Hematoma: degradado en parte y sustituido por tejido de granulación en el cual se desarrollan neocapilares.
- NEOANGIOGÉNESIS y restablecimiento de circulación hemática: normalización de pO_2 , pCO_2 y pH = inicio de procesos regenerativos.
- En el Blastema fibrocelular se inicia la fenotipificación de los elementos mesenquimatosos infiltrados inicialmente en el hematoma y después proliferados.
- Ausencia de movimientos entre Implante y lecho \Rightarrow maduración de elementos mesenquimatosos a fenotipo osteoblástico.
- Primeros procesos de neoformación ósea en la superficie de las trabéculas fracturadas y en el seno del tejido de granulación que gradualmente sustituyen al hematoma.
- El tejido neoformado no alcanza la superficie del implante (la neodeposición no se inicia a partir del implante sino de las zonas limítrofes para luego crecer en dirección del biomaterial).



• Tiempo: 15 días

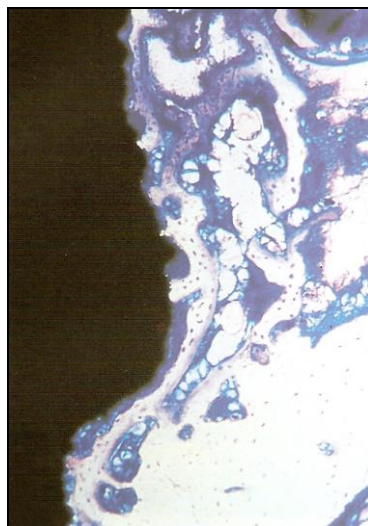


Fig. 72 Monitoreo a través del MO de la reconstrucción ósea a los 15 días de la intervención²

- Cantidad de hueso neoformado mayor.
- Puentes de hueso que se originan desde las superficies del hueso pre-existente interrumpido y se proyectan hacia el implante.
- Cuando el hueso alcanza el implante, se apoya en él (así las láminas osteogénicas siempre tienen un aporte trófico, ya que están soportadas por territorio vascular en su parte posterior).
- Osteoblastos se transforman en osteocitos.
- Hueso de fibras entretrejidas.
- El implante es progresivamente rodeado por tejido óseo nuevo

Fig. 73 Monitoreo a través del MO a los 15 días de la intervención de la zona del cuello del implante donde el hueso pre-existente es de arquitectura compacta.² Se observan:

- Actividad erosiva osteoclástica.
- Seguida por deposición osteoblástica.
- Daño anóxico mayor por menor vascularización suministrada por delgados canales vasculares dispuestos longitudinalmente.
- La revascularización de la zona involucrada por la lesión, requiere la superación del obstáculo físico (el implante) por lo que durante la angiogénesis los capilares para reconstruir la circulación hemática, deben girar alrededor del implante.
- La mayor parte de los procesos osteogénicos provienen de territorios vasculares periféricos que no sufrieron daño anóxico.
- Los vasos llegan hasta el implante a través del hueso pre-existente.
- A nivel del hueso cortical hay mayor actividad de remodelado con conos de corte y de relleno que proceden de los territorios limítrofes hacia el implante.
- En la brecha hueso/implante se observa blastema fibrocelular reorganizando el microcírculo y con neodeposición ósea.



• **Tiempo: 30 días**

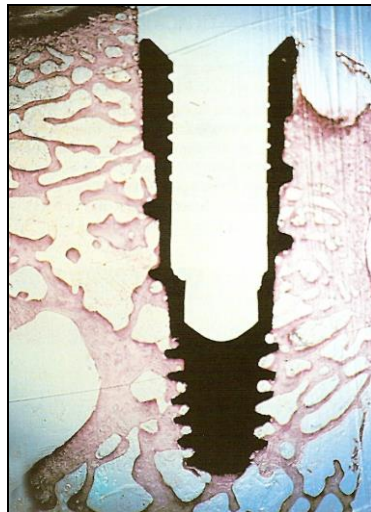
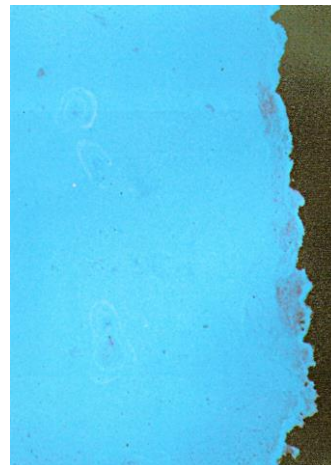


Fig. 74 Monitoreo a través del MO de la reconstrucción ósea a los 30 días de la intervención.² Hueso primario de fibras entretrejidas empieza a ser remodelado e inicia la sustitución con hueso lamelar. (Tener en cuenta la rapidez de regeneración del hueso de conejo...)

• **Tiempo: 60 días**

Fig. 75 Monitoreo a través del MO de la reconstrucción ósea a los 60 días de la intervención.²

El tejido óseo de nueva formación asume cada vez más una conformación de tipo lamelar con cuadros de organización tipo osteónico. El hueso que está en contacto directo con la superficie del implante mantiene las características de tipo primario de fibras entretrejidas. La observación de las muestras marcadas con fluorocromos (tetraciclina) permite destacar superficies óseas en actividad osteogénica. En el conjunto, de cualquier forma, la extensión de la actividad de remodelado no es elevada, índice de cierta estabilización de este proceso (turnover óseo fisiológico).



- **Tiempo: 90 – 180 días**

No se encuentran grandes diferencias. El implante se encuentra anclado en el trabeculado óseo y está en contacto directo como si el hueso empujara hacia el biomaterial. En detalle el contacto entre hueso e implante es de tipo puntiforme.

2. Los biomateriales

Son aquellas sustancias no vivas utilizadas en el campo médico para interactuar con el sistema biológico huésped.²¹⁹

Podemos clasificar los biomateriales en base a las reacciones tisulares del huésped en:

- 1) Biotolerados: cuando entre hueso e implante interviene tejido fibroso.
- 2) Bioinertes: cuando entre hueso e implante existe contacto directo
- 3) Bioactivos: cuando entre hueso e implante se encuentra presente una conexión mediada por enlaces físico-químicos.

Para poder utilizar un biomaterial en implantología ósea existen dos condiciones de referencia:

- * Biocompatibilidad
- * Características mecánicas

CUADRO N° 24

CLASIFICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS	EJEMPLOS
BIOTOLERADOS	Respuesta orgánica no satisfactoria (tejido fibroso)	Adecuadas características de utilización y resistencia a cargas	Aleaciones metálicas: - CoCrMo - Acero Quirúrgico
BIOINERTES	Propiedades intermedias que presentan el mejor compromiso entre necesidades mecánicas y biológicas		-Titanio puro al 99,75% - Titanio bajo forma de aleación (Ti6-Al4v)
BIOACTIVOS	Excelente biocompatibilidad	No poseen características mecánicas	- Porcelana HA - Porcelana TCP - Porcelana Vítrea

- **Interfaz Hueso-Titanio**

El hueso jamás entra en contacto directo con la superficie del implante, estando separado por una capa de sustancia amorfa electrón – densa, parcialmente mineralizada, con un espesor de 20-40 nm y por fibras colágenas a partir del hueso, que llegan hasta 100-500 nm de la superficie del implante.²²⁰

Estudios histoquímicas, con coloración con rutenio rojo y lantano, han demostrado que la exigua capa de sustancia amorfa, está constituida principalmente por proteoglucanos y glucosaminoglucanos.²²¹⁻²²² (Fig.76)

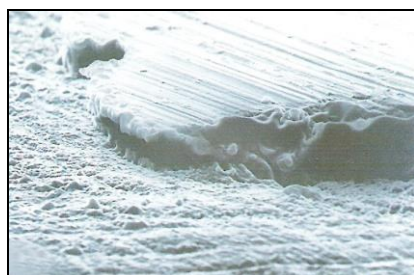


Fig. 76 Interfaz hueso-implante:² Imagen observada a través del microscopio electrónico de barrido que destaca las estrechas relaciones entre el hueso y la superficie plasma-spraid de un implante en forma de cilindro hueco en Titanio.

- **Organización arquitectural y tisular del hueso periimplantar**

El examen histológico comparativo bajo luz ordinaria y polarizada de un block-section de hueso de maxilar superior humano que engloba un implante monocomponente a tornillo emergente, sometido a funcionalización protésica inmediata y utilizada durante muchos años, destaca la peculiaridad de la organización ósea peri-implantar.

El hueso, a diferencia de la normal configuración esponjosa del maxilar, se presenta perfectamente compacto. Este aumento de densidad debe entenderse como una respuesta de adaptación en sentido apositivo, en virtud de la estimulación mecánica transmitida por el implante al sustrato de sostén.

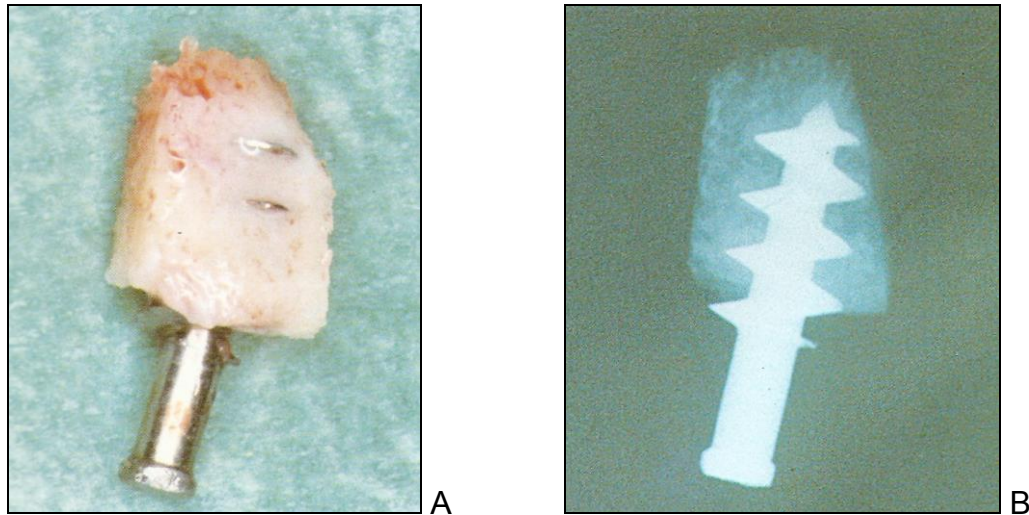


Fig. 77 Block-section ósea.² A- La observación de la zona extraída destaca un hueso periimplantar de aspecto especialmente compacto; B- La imagen radiográfica del Block-section demuestra un tejido óseo periimplantar homogéneamente radiopaco, que confirma un aumento de densidad y una modificación de la arquitectura de la zona limítrofe al implante. No se evidencia radiolucidez a lo largo de su perímetro.

El análisis bajo microscopía óptica de bajo aumento de las secciones de las muestras biópticas preparadas por microabrasión y teñidas con azul de toluidina, suministra informaciones adicionales del asentamiento estructural adquirido por el sustrajo de sostén. En especial, el aumento de la densidad ósea causada por el peculiar sistema de propagación de las cargas mecánicas mediadas por la geometría del injerto intraóseo que afecta sobre todo la porción de la cresta y apical, mientras que la parte intermedia del implante está rodeada por formaciones trabeculares de mayor espesor.

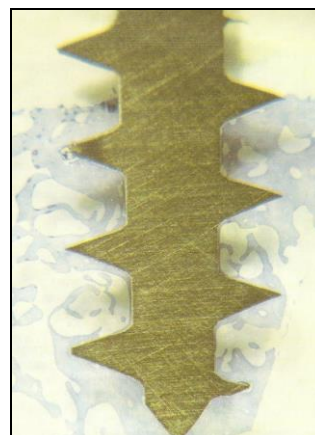


Fig. 78 Sección longitudinal de la preparación. La mayor densidad ósea se demuestra a nivel de la porción más cresta y apical del implante. La zona intermedia es más rica en espacios medulares.

Esto sugiere que el aumento de la densidad ósea está relacionado a las cargas mecánicas mediadas por la geometría del injerto intraóseo.

En la observación de la preparación bajo luz ordinaria a mayor aumento, se reconocen 2 capas óseas distintas:

1) Hueso de fibras entreteljadas

- con lagunas osteocitarias
 - ⇒ Globulares
 - ⇒ Numerosas
 - ⇒ Distribuidas desordenadamente a expensas de la superficie del implante.

2) Hueso lamelar:

- con lagunas osteocitarias
 - ⇒ con forma de almendra
 - ⇒ distribuidas regularmente en la matriz ósea de forma lamelar
- en sentido centrífugo

+

3) Líneas cementantes o líneas de inversión: su presencia o ausencia representa la evidencia de la actividad de remodelación de la estructura microscópica del hueso.

Estas líneas cementantes corresponden a las superficies donde ha finalizado la actividad erosiva de los osteoclastos para dar inicio a la depositiva de los osteoblastos, realizada por la sustitución de la matriz ósea depositada precipitadamente, con un tejido óseo organizado según un esquema arquitectural más específico respecto a las necesidades mecánicas o metabólicas del tejido periimplantar.²²²

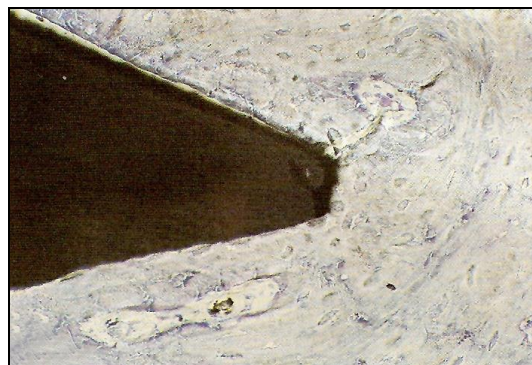


Fig. 79 Tejidos óseos peri-implantares alrededor del tallo y de las espiras del implante²

A- Estructura osteónica secundaria construida a expensas del implante por acción de un cono de corte, en el seno de un hueso primario preexistente de fibras entreteljadas, evidenciada por la presencia de su línea cementante. Un poco más hacia el exterior, otras líneas cementantes longitudinales indican que el hueso primario ha sido remodelado con formación de hueso lamelar en forma de bandas amplias onduladas en el tallo del implante.

B- Una espira, que desde el principio ha producido cargas en el sustrato en forma importante, ha determinado la deposición de una masa consistente de hueso de fibras entreteljadas. Solo en algunas porciones a través del cono de corte han sido sustituidas por hueso lamelar secundario en forma de osteones donde es posible apreciar los canales vasculares.

- **Morfología de la superficie ósea en la interfaz**

La superficie ósea dirigida hacia la interfaz está constituida por una trama difusa de fibras colágenas, dispuesta entre sí en forma de escamas, formando una malla de aspecto dendrítico. El conjunto de fibras luce englobado en la matriz ósea mineral. Pequeñas masitas globulares están presentes en forma irregular por encima de la trama de colágeno.



Fig. 80 Análisis de la superficie ósea en la interfaz a través del SEM a 2500 X²

La cuidadosa observación de esta superficie ósea destaca además la presencia de numerosos agujeros, que se corresponden con los canalículos osteocitarios. Indicando que los osteocitos están un poco más profundamente en las lagunas y poseen procesos citoplasmáticos capaces de alcanzar la superficie implantar.²²³

- **Competencia biomecánica del substrato de sostén y estabilidad tisular**

El objetivo es una estabilidad secundaria consolidada en condiciones de carga protética, logrando una anquilosis funcional, duradera y a largo plazo entre hueso e injerto aloplástico, donde el tejido óseo tenga un homogéneo alto grado de mineralización, documentado microrradiográficamente por un elevado índice de radiopacidad. Esto evidencia que, durante la adaptación funcional, el hueso²²⁴⁻²²⁵ periimplantar ha sido remodelado para configurarse en las necesarias mejoras estructurales tróficas, hasta alcanzar un equilibrio.

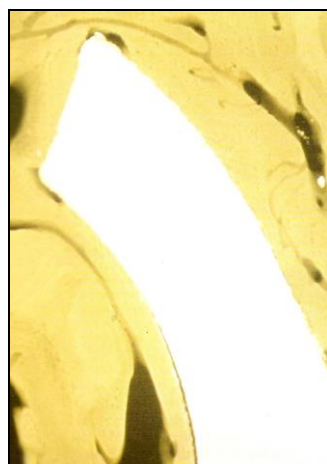


Fig. 81 Grado de mineralización y estabilidad funcional del substrato de sostén.²

El examen microrradiográfico indica como cada expresión organizativa de la matriz, que constituye el substrato óseo periimplantar, ha alcanzado un elevado y uniforme nivel de organización, diferenciado por el notable grado de mineralización.

La microrradiografía permite apreciar también, la cerrada red de canales vasculares, de Havers y de Volkmann, que influyen en profundidad, el tejido en los espacios medulares más densos, garantizando el trofismo de las células óseas. Estas salen de las pequeñas aureolas medulares presentes en el tejido periimplantar

y asumen una trayectoria paralela a la superficie del implante, de acuerdo con los esquemas de deposición del hueso lamelar. A partir del momento en que el sustrato de sostén no presenta signos de modelado o remodelado, en asociación al reportado grado de mineralización uniformemente elevado, es posible afirmar que el hueso periimplantar, ha conseguido un estado de reposo, determinado por el equilibrio funcional logrado.

- **Adaptación estructural en relación a la geometría implantar**

Desde el punto de vista biomecánico el tejido óseo se comporta como un regulador de función, adaptando sus propias estructuras a las condiciones de carga que actúan sobre él.²²⁶⁻²²⁷ Los fenómenos biológicos que rigen la adaptación se deben a la actividad celular de modelado y remodelado estructural, lo cual determina el cambio de forma y la renovación de la arquitectura ósea.²²⁸

Los sistemas terapéuticos adoptados en las rehabilitaciones implanto-protésicas suministran a los tejidos interferencias de distinta naturaleza, que imitan situaciones bioquímicas y biomecánicas ya existentes y en función en los sistemas biológicos, los cuales a su vez, se resienten y responden en forma distinta según el tipo y la magnitud de las estimulaciones producidas.

La principal problemática biotécnica para la realización de los implantes dentales está determinada entonces, por el nivel de profundidad del conocimiento sobre las relaciones que se instauran entre las cargas que actúan sobre el implante y por la aptitud del sustrato óseo para afrontarlo.²²⁹

El fundamento que regula la comprensión de la micromecánica específica del hueso periimplantar es la regulación de la homeostasis esquelética, es decir, la condición interna de equilibrio capaz de asegurar una adecuada actividad biológica del sustrato óseo en condiciones de trabajo funcional.

A través de fenómenos de aposición, demolición o sustitución, el hueso periimplantar afectado por la propagación de las cargas, transmitidas por el injerto aloplástico funcionalizado, se adapta para garantizar un máximo de resistencia de sus estructuras, mediante la utilización de la menor cantidad de matriz mineralizada.

El resultado morfoestructural del complejo de estos fenómenos biológicos es un equilibrio dinámico entre cargas mecánicas y las necesidades esqueléticas para contrastar.

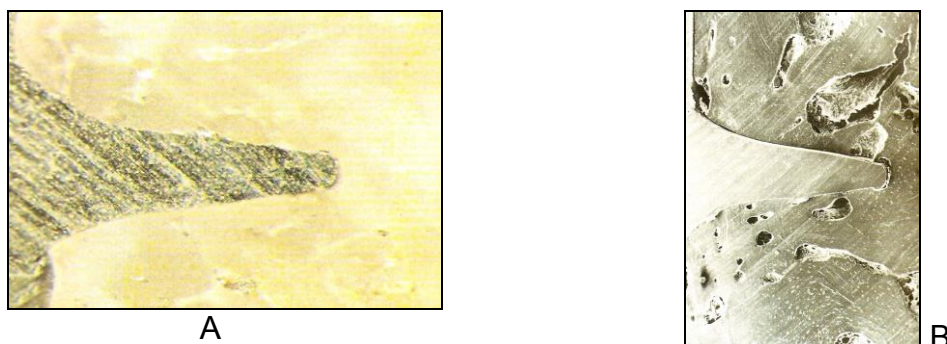


Fig. 82 Adaptación estructural en una sección longitudinal después de 12 años de carga protésica²

A- Detalle en microfotografía de un implante atornillado emergente. El hueso periimplantar luce especialmente compacto y adherido a la superficie del biomaterial.

B- La observación a través del SEM de la misma pieza destaca la rareza de las aureolas medulares y la presencia de canales vasculares cortados transversalmente por la sección. Abajo, el aspecto morfoestructural está caracterizado por una amplia zona concéntrica de hueso primario de fibras entrelazadas que no ha requerido remodelación durante todo este tiempo.

El equilibrio dinámico es independiente de la geometría del implante incorporado, pero está en relación con estímulos funcionales oportunos. Los análisis histológicos de block-section de hueso maxilar y mandibular humano, que contienen implantes diversos en cuanto a geometría macroscópica y formas de preparación del lecho implantar pero igualmente funcionales durante largos períodos de tiempo, demuestran el logro de cuadros morfoestructurales similares entre sus análogos. Las modificaciones arquitecturales deben, entonces, ser investigadas en función de la capacidad de valerse de protocolos quirúrgicos y de funcionalización, así como de respetar y promover los mecanismos biológicos de adaptación de los tejidos, orientándolos en sentido apositivo.²³⁰

De cualquier forma los factores que gobiernan el logro y el mantenimiento de este estado de equilibrio funcional se manifiestan sólo si, entre el injerto aloplástico y el substrato de sostén no están presentes condiciones de pretermovilidad, tanto en el inmediato post quirúrgico como a largo plazo.²²⁸

Durante la fase de reparación de la herida quirúrgica la estabilidad primaria (ausencia de movimientos relativos) debe ser obtenida con distintas modalidades de anclaje, como la búsqueda, en profundidad, de zonas óseas más compactas, la solidarización en los implantes de cargas inmediatas y precoces, o permitiendo al tejido implantar la reparación en ausencia de carga en los implantes de carga retardada.

La anquilosis en condiciones de carga protética, definida como estabilidad secundaria, es mantenida por el substrato en condiciones en que la intensidad, la dirección y el sentido de las cargas oclusales, que gravan sobre el implante y que son propagadas al hueso, sean tales como para estimular al tejido sin provocar tensiones y deformaciones en el mismo capaces de inducir una adaptación en sentido demolitivo.²³¹

Características del logro y mantenimiento de la anquilosis funcional

- ✓ Contacto directo hueso-implante en ausencia de tejidos menos competentes en la interfaz.
- ✓ Presencia de hueso primario, primordialmente de fibras entretejidas, en contacto con la superficie del biomaterial.
- ✓ Deposición de hueso secundario lamelar, externamente a la capa de hueso primario adosado a la superficie de titanio.
- ✓ Aumento general de la densidad ósea periimplantar con respecto a la arquitectura ósea normal de la zona afectada.
- ✓ Desarrollo de espacios medulares, en las zonas menos comprometidas en la disipación de la carga, para cumplir con las necesidades metabólicas del tejido.
- ✓ Aumento de la densidad de hueso compacto, en función con los esquemas de propagación de las cargas, determinadas en relación con la geometría específica del morfotipo implantar.
- ✓ Constitución de formaciones trabeculares robustas que salen del hueso compacto periimplantar para diseminarse en sentido centrífugo.
- ✓ Presencia de un valle óseo crestal donde se hospede el conjuntivo subepitelial que permite el trofismo al epitelio conjuntivo y del surco.

3. Dinámica de reconstrucción de la lesión quirúrgica

Los procesos reparadores en relación a los implantes dentales se realizan según recorridos y etapas superpuestas.

Las fases quirúrgicas asociadas con la inserción del dispositivo protésico dental producen, inicialmente una respuesta de cicatrización similar a la habida en la reparación de las lesiones traumáticas.

0-7 días, inflamación: *Células hemáticas leucocitarias y elementos mesenquimatosos totipotentes entre las superficies del implante y el hueso adyacente*, en parte microfracturado durante el labrado y la inserción del implante.

El evento biológico que precede a la deposición de nuevo tejido óseo corresponde a:

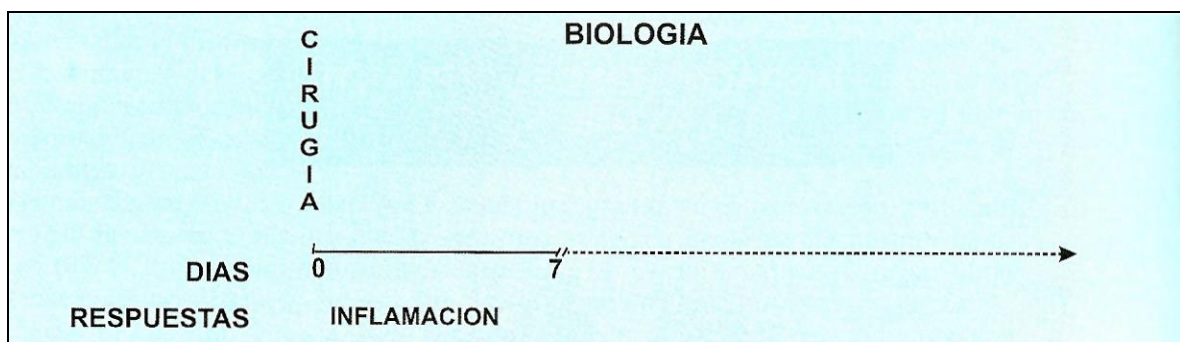
- ✓ Remoción de residuos necróticos
- ✓ Rectificación de las superficies fracturadas, con erosión de los fragmentos por cuenta de los osteoclastos y del sistema asociado de los macrófagos.

1as. Semanas, en el hueso esponjoso: actividad masiva de modelado osteogénico para formar hueso primario prevalentemente de fibras entretejidas.

Más tarde: de las trabéculas adyacentes se constituyen puentes óseos consistentes que alcanzan y rodean al implante y en el hueso compacto, las condiciones de vascularización determinan un daño anóxico más extenso, entonces el modelado reparador es de menor magnitud y limitado a las superficies óseas periimplantares. La mayor actividad celular es el remodelado del hueso pre-existente, que es progresivamente demolido a partir de las zonas periféricas menos afectadas por el daño anóxico.

Numerosos osteoclastos se disponen sobre las superficies óseas para erosionar, con origen en las áreas de límite de la lesión, extendiendo progresivamente su actividad en sentido centrípeto hacia el implante.⁴⁰

4. Cirugía y Biología Molecular



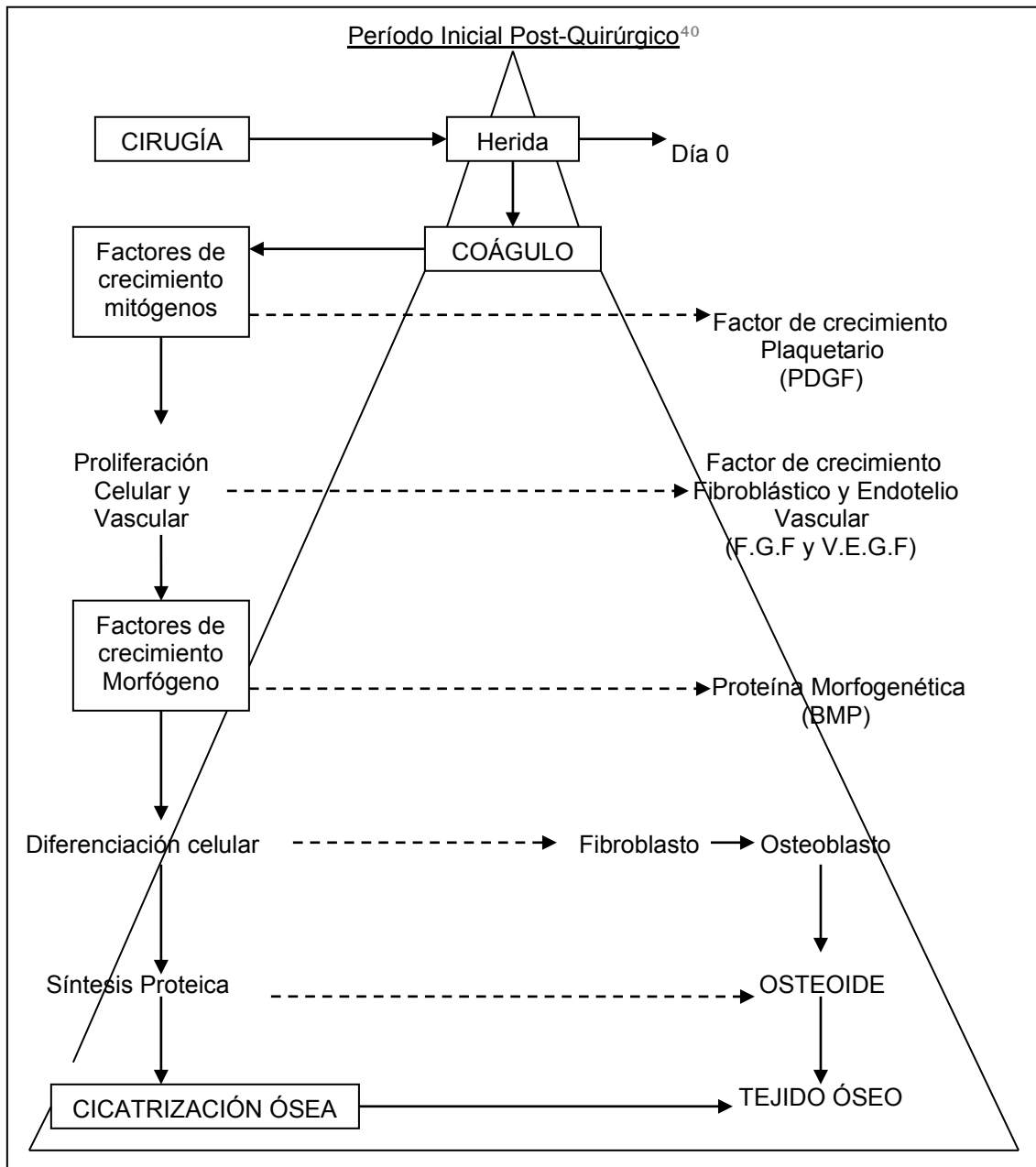
En condiciones normales las primeras respuestas biológicas luego del acto quirúrgico, son los procesos inflamatorios. La inflamación dura alrededor de una semana.

Durante este lapso, se suceden acontecimientos que comprenden desde cambios moleculares hasta los síntomas clínicos que se pueden observar a simple vista. Las primeras estructuras en responder al acto quirúrgico son los vasos sanguíneos algunos con hemorragia y otros con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (procesos vasculares de la inflamación) que dan como resultado salida de plasma y células sanguíneas hacia los tejidos del foco inflamatorio para realizar tareas defensivas y limpiadoras de la zona (procesos celulares de la inflamación). Dichas células, además de cumplir sus funciones específicas dentro del proceso inflamatorio segregan sustancias que inducen la

angiogénesis, la recuperación epitelial, la conectiva y la ósea (objetivo final de la cirugía) o sea la cicatrización.

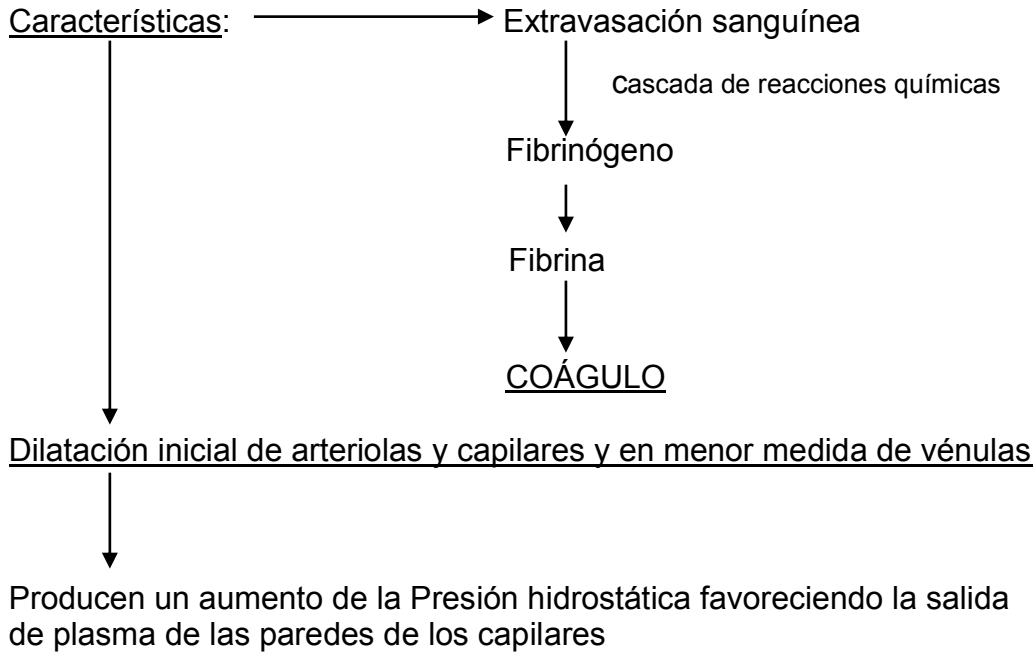
Sin embargo, la implantología debe “conducir” a una respuesta cicatrizal no solo conservadora, sino reparadora para permitir la incorporación biológica de los implantes. Por lo tanto los cirujanos tienen “en sus manos” la conducción de la recuperación biológica periimplantaria que puede concluir en la oseointegración o en la formación de una cápsula fibrosa que será acompañada por movilidad y fracaso en el anclaje de los implantes.

Cirugía y Biología Molecular



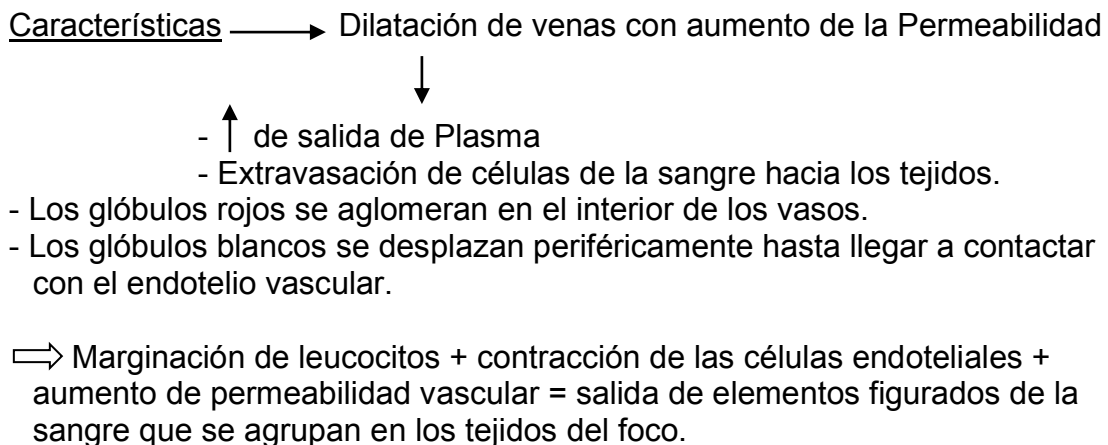
- **Procesos vasculares de la inflamación**

Tiempo: de 0 a 30 minutos



- **Procesos celulares de la inflamación**

Tiempo: de 30 minutos a 7 días



¿Por qué se mantienen y potencian los fenómenos vasculares?

Debido a la liberación de mediadores químicos de la inflamación que con su acción complementaria y coordinada provocan respuestas vasculares y quimiotácticas que convocan a las células de la sangre y del propio tejido para reconstruirlo.²³²

- **Origen y función de mediadores químicos**

1) Factor XII o Hageman

- ✓ Es liberado luego de la hemorragia, cuando la sangre contacta con los tejidos.
- ✓ Se activa al contactar con las fibras colágenas del tejido conectivo.

- ✓ Actúa: sobre proteínas del plasma denominadas cininógenos transformándolas en bradiquininas.
- 2) Bradiquininas
- ✓ Origen de los cininógenos.
 - ✓ Mediadores químicos de la inflamación.
 - ✓ Acción: vasodilatación y aumento de la permeabilidad en los vasos de la zona.
 - ✓ Suelen ser responsables del dolor inicial de los focos inflamatorios.
 - ✓ Acción efímera.
- 3) Histamina
- ✓ Es liberada por los mastocitos.
 - ✓ Acción vasodilatadora sobre venas y capilares
 - ✓ Acción muy corta, se inactiva entre los 15 a 20 minutos.
- 4) Ácido Araquidónico
- ✓ Origen: a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares sobre las que actúan las fosfolipasas dando el ácido araquidónico.
- 5) Prostaglandinas
- ✓ Origen: del ácido araquidónico atacado por las ciclooxigenasas
 - ✓ Propiedades
 - ⇒ Vasodilatación
 - ⇒ Aumento de la permeabilidad capilar
 - ⇒ Quimiotactismo
 - ⇒ Síntomas clínicos de dolor y fiebre
- 6) Leucotrienos
- ✓ Origen: del ácido araquidónico por acción de las lipooxigenasas.
 - ✓ Acción:
 - ⇒ Potente acción quimiotáctica para polimorfonucleares y eosinófilos.
 - ⇒ Marcada acción broncoconstrictora.
- 7) Otros mediadores
- ✓ Origen: de la liberación de sustancias contenidas en los lisosomas de neutrófilos y monocitos.
 - ✓ Acción:
 - ⇒ Destrucción de tejidos
 - ⇒ Producción de pus
- 8) Citoquinas
- ✓ Origen: de gran cantidad de células en especial linfocitos y monocitos.
 - ✓ Ejemplos:
 - ⇒ Interleuquina 1 (IL1): segregada por macrófagos. Actúa favoreciendo la adherencia entre neutrófilos y las células del endotelio vascular (proceso importante para la extravasación de neutrófilos).
 - ⇒ Factor de necrosis tumoral (FNT): actúa induciendo la liberación de gránulos lisosomales, lo que produce lesión tisular.

- 9) Radicales libres derivados del oxígeno
✓ Acción: aumentar la permeabilidad capilar.²³³

- **Células de la inflamación**

- 1) Neutrófilos: a partir de las 4 horas de iniciado el postoperatorio comienzan a agruparse en la zona agredida e inician la tarea de fagocitosis, sobre todo, de bacterias. Además contribuyen a liberar mediadores químicos. La acción dura 48 hs. aproximadamente (2 días).
- 2) Monocitos: salen de los vasos sanguíneos en el inmediato postoperatorio pero su acción es un poco más lenta (segundo o tercer día).
Acción: fagocitosis de bacterias y de cuerpos extraños presentes en el lugar y liberación de mediadores químicos.
El éxito del accionar de Neutrófilos y Monocitos asegurará el “barrido” de la zona, pero no podrá eliminar el exudado inflamatorio que tendrá que buscar una vía de drenaje en los capilares linfáticos que desembocarán en los ganglios linfáticos quienes controlarán el grado de pureza bacteriana de la linfa. Si está pura, entonces progresará hasta la circulación venosa, si está “contaminada”, se producirá en los ganglios un conjunto de acciones defensivas y proliferación de:
- 3) Linfocitos con un aumento de dimensiones de los ganglios denominado biológicamente infarto ganglionar y clínicamente adenopatía.²³⁴

¿Cómo cicatriza la herida de la mucosa al reposicionar y suturar los bordes del colgajo?

Generalmente, a partir del tercer día comienzan a declinar los síntomas clínicos del dolor e inflamación.

Desde el análisis biomolecular y celular se produce una doble acción en las células características del foco inflamatorio.

Por un lado trabajan para defender a la zona aportando cada una de ellas sus propiedades específicas, entre las que se incluyen la liberación de mediadores químicos de la inflamación y al mismo tiempo comienzan a producir “factores de crecimiento” que por una acción parácrina estimulan el quimiotactismo y la acción mitótica de las poblaciones celulares cercanas a la región.

Así, plaquetas, macrófagos y linfocitos aúnan sus esfuerzos para producir estas sustancias que reciben la denominación de mitógenas, pues inducen a la división celular de otras vecinas importantes para la reparación cicatrizal (P.D.G.F., T.G.F.β, F.G.F., V.E.G.F., E.G.F., I.L.2)

Éstos y otros factores que la biología molecular conoce y otros que irá conociendo con el correr del tiempo, determinan un accionar inductor sobre las estructuras para lograr la microrreparación circulatoria y la cicatrización epitelial y conectiva.

Es muy importante en estos momentos, la neoangiogénesis de la herida donde interaccionan varios factores para conseguirla: la falta de oxígeno de la región que potencia la acción de las T.G.F.β para la proliferación de las células endoteliales de los vasos y la despolimerización del tejido inflamatorio que junto a la acción fibrinolítica de las propias células epiteliales facilitan el avance de los neocapilares.

¿Cómo cicatriza el epitelio?

Al realizar una correcta sutura queda un espacio virtual entre las células epiteliales.

El E.G.F. procedente del plasma actúa sobre receptores de la membrana celular de las células basales o germinativas induciendo la mitosis de las mismas, esto sumado a la capacidad de deslizamiento que poseen estas células se desplazan sobre la lámina basal que ellas mismas segregan.

Los factores de crecimiento están en equilibrio funcional con otras sustancias (variedad de citoquinas) que frenan la división celular.

Desde el punto de vista clínico es importantísima la sutura correcta de los bordes de la herida, para que las células epiteliales encuentren la proliferación de homólogas del lado opuesto y puedan realizar una unión por contacto y de anclaje que finalice con la división celular, mecanismo no realizable si se encontrara con fibroblastos.⁴⁰

¿Cómo cicatriza el corion?

El corion cicatriza a partir del tejido conectivo que se encuentra a ambos lados de la herida y que contiene capilares y células mesenquimáticas jóvenes.

Los nuevos fibroblastos que colonizan la herida forman la sustancia fundamental compuesta por glucosaminoglucanos y proteoglucanos, como así también las fibras estructurales colágenas y elásticas, y las adhesivas como la fibronectina, (en las personas diabéticas, la falta de insulina deprime la posibilidad de elaborar la fibronectina, perjudicando la cicatrización).

El fibroblasto debe su capacidad de desplazamiento a la presencia intracitoplasmática de filamentos de actomiosina.

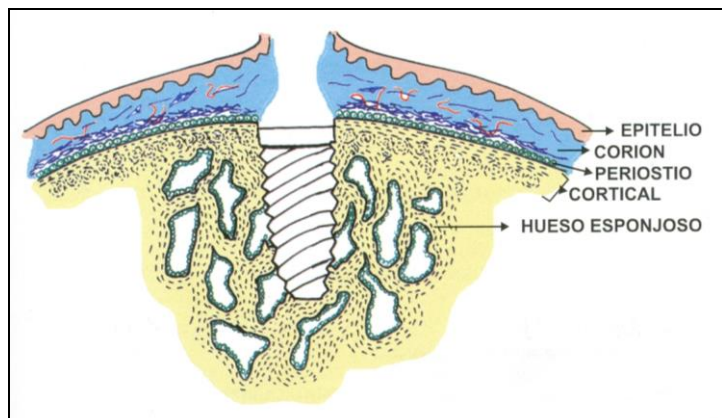
Las fibras colágenas elaboradas por el fibroblasto se forman precoz y abundantemente para luego sufrir un paulatino recambio dándole al corion su conformación habitual. Esta remodelación conectiva está a cargo de los fibroblastos que tienen la capacidad de neoformar y reabsorber fibras colágenas.

La cicatrización del corion de la herida después de la cirugía implantológica permite la elaboración de un nuevo periostio que se anclará en el hueso gracias a una acción osteoclástica previa, no compensada por la pobre neoformación de laminillas óseas a cargo de los osteoblastos. Ello provocará una pérdida ósea que determinará el descenso del nivel de las corticales, situación que justifica la ubicación ligeramente subcrestal de los implantes.

¿Cómo recorre la biología ósea el camino hacia la oseointegración de los implantes?

Durante el acto quirúrgico implantológico, el tejido óseo es agredido en distintas partes de su estructura de manera diferente (Fig. 83).

Fig. 83 Dibujo esquemático de la instalación del implante (anclaje inicial) y los diferentes tejidos comprometidos.⁴⁰



La parte más superficial de la cortical, representada por tejido óseo laminillar fasciculado de origen perióstico, es afectada por el legrado para obtener el colgajo que destruye su conexión con el corion que lo nutre.

El borde de este compacto laminillar que limita con la ostectomía resulta quemado en aproximadamente un milímetro, por causa del fresado para la realización de la misma.

La parte inferior de la cortical, formada por tejido óseo compacto haversiano de origen medular, sufre la quemadura por la misma ostectomía y con igual intensidad (1 mm) no siendo afectada, generalmente, por el desprendimiento del colgajo.

El tejido óseo esponjoso padece dos tipos de situaciones según consideremos: las trabéculas donde se anclaron las espiras del implante, o los espacios medulares donde se ubicaron espiras que no alcanzaron a introducirse en ninguna trabécula.

Por lo tanto el implante posee un anclaje inicial, netamente mecánico y un anclaje final representado por la oseointegración. Las modificaciones serán diferentes según el tejido afectado.

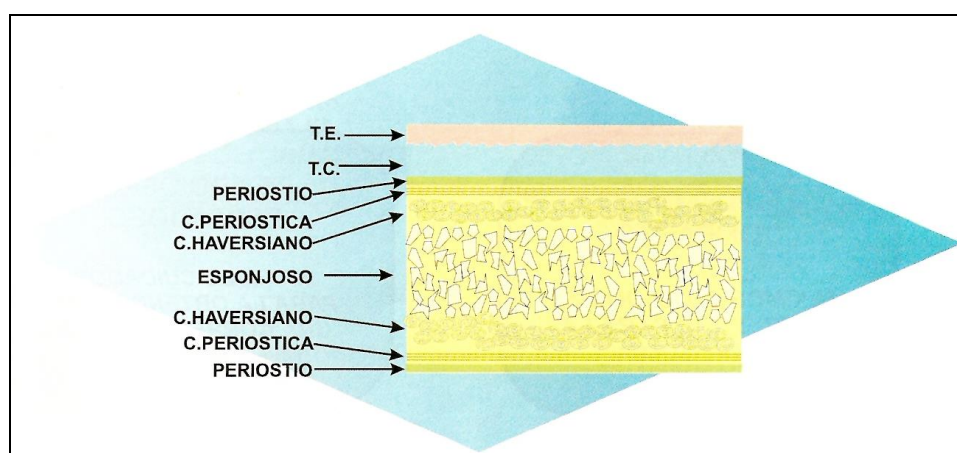


Fig. 84 La estructura del ambiente propio a implantar⁴⁰

a) Tejido óseo esponjoso de los espacios medulares

El paso destructor de las fresas y el posterior contacto con el implante, generan en el tejido conectivo vascularizado de los espacios medulares, respuestas inflamatorias, cuando declinan paulatinamente se liberan factores de crecimiento provenientes de la zona dañada que apuntan en un principio a la angiogénesis y a la proliferación fibroblástica.

Está comprobado que en las heridas se produce un déficit de oxígeno que estimula la liberación de factores de angiogénesis y se cree que éstos provienen de macrófagos, mastocitos y adipocitos.

Entre los varios factores que estimulan la angiogénesis se encuentra el FGF que induce la proliferación fibroblástica, muchos de los cuales se encuentran rodeando los vasos (pericitos de Rouget).

Esto facilita la proliferación de ambas estructuras (vasos y fibroblastos) quienes se trasladan en conjunto, para llegar a la superficie del implante contigua a los espacios medulares. En ese lugar los fibroblastos, nutridos y oxigenados por los neocapilares, elaboran las fibras colágenas como así también los glucosaminoglucanos y proteoglucanos que los bañan y contienen.

En estos momentos aparecen de la matriz extracelular ósea preexistente y lesionada de la zona (trabéculas), factores de crecimiento pertenecientes a la superfamilia de los TGF β , representados por las B.M.P. (proteínas morfogenéticas óseas) que poseen una acción morfógena sobre los fibroblastos que se diferencian en OSTEOLASTOS.²³⁵

b) Trabéculas óseas del tejido óseo esponjoso

A pesar de que en la zona perimplantaria se hallan quemadas, por el recalentamiento provocado por el fresado de la osteotomía implantológica, sirven de anclaje mecánico a las espiras del implante. Esto permite la inmovilidad del mismo, condición indispensable para la formación de tejido óseo a nivel de los espacios medulares.

c) Corticales

El estrés quirúrgico quema 1 mm alrededor de la osteotomía implantológica.

Desde el punto de vista biológico significa la muerte en esa extensión tanto de la parte laminillar perióstica como de la haversiana. A esto se le agrega la muerte en mayor extensión de la laminillar perióstica por el legrado.

Es por ello que la reabsorción ósea a nivel de las corticales adquiere una forma de embudo pues es mayor para la cortical fasciculada que para la haversiana.

Si a esto le sumamos que el compacto laminillar perióstico comenzará precozmente a partir de la formación de un nuevo periostio durante la etapa de silencio funcional y que en cambio el compacto haversiano será removido con el tiempo que demanda la microrreparación circulatoria y la diferenciación y activación de los osteoclastos en coincidencia con la obtención de la oseointegración. Le encontramos el sentido biológico de la típica imagen de cono de reabsorción alrededor del implante, que al año puede llegar a alcanzar alrededor de 1,5 mm.

¿Qué hacen los osteoblastos recién formados a partir de los espacios medulares?

Aprovechan la trama colágena formada previamente por los fibroblastos, para enmascararlas con productos de naturaleza proteica. Este mecanismo recibe el nombre de homoginización de la matriz colágena y la estructura que determinan se denomina OSTEOIDE.

Esta formación no calcificada facilita la siguiente función del osteoblasto que consiste en depositar sales minerales sobre la trama orgánica convenientemente preparada. Así se forman las primeras laminillas óseas.

En la dinámica de la formación de las laminillas, los propios osteoblastos quedan encerrados dentro de ellas transformándose en osteocitos, que se alojan en cavidades llamadas osteoplastos o lagunas osteocitarias, de las que salen los conductos calcóforos o canalículos que contienen sus prolongaciones continuándose con las de los osteoblastos, en este caso del endosito.

Este conjunto de procesos vasculares, celulares e intercelulares en biología recibe el nombre de osificación endoconectiva.

Por medio de ella se obtiene un tejido óseo inmaduro reticular junto a las espiras o superficie del implante ubicado dentro de los espacios medulares.

Este proceso tarda aproximadamente seis semanas (42 días) a partir de la cirugía implantológica.

El hueso inmaduro formado tiene gran cantidad de células (osteocitos), fibras colágenas desorganizadas rodeadas por abundantes glucosaminoglucanos y

proteoglucanos y un bajo grado de calcificación. Por lo tanto es un tejido óseo con una pobre calidad biomecánica. Necesita sufrir un proceso de maduración ósea.

- **Maduración ósea**

A partir de la sexta semana, se suceden cambios histológicos en el hueso inmaduro recientemente formado.

Sobre esa estructura comienza a depositarse hueso maduro con menor número de células, organización de trama colágena y aumento del grado de calcificación.

No hay acción osteoclástica-osteoblástica acoplada, sino una “modelación” del hueso inmaduro para darle mayor consistencia y un entramado colágeno mejor preparado para las cargas biomecánicas.

Durante este proceso convive hueso inmaduro y maduro hasta que se completa la maduración del conjunto.

Esto se logra hacia los 120 días en el maxilar inferior y hacia los 180 días en el maxilar superior debido a su mayor contenido de hueso trabecular areolar. Causa que suele generar un anclaje inicial más frágil y una ardua tarea de osificación y maduración ósea.

El resultado es un tejido óseo maduro alrededor de las espiras o superficie del implante.

Clínicamente indica el logro de la oseointegración (anclaje final del implante), la que desde el punto de vista biológico está representada por la formación de un tejido óseo periimplantario que resultó de la suma de dos procesos: el de la osificación que dio origen al hueso inmaduro o reticular y el de la maduración ósea que formó tejido óseo maduro.

Todo ello estuvo a cargo de las estructuras conectivas de los espacios medulares, que fueron transformándose en tejido óseo. Entonces alrededor del implante hubo un aumento de masa ósea.

¿Cuáles son las “necesidades clínicas” del fibroblasto para poder diferenciarse en osteoblasto?

El fibroblasto no sabe ni le interesa conocer la marca del implante, ni su forma y tamaño, ni siquiera su posición en el tejido óseo.

En cambio necesita encontrarse con tres propiedades que le permitan realizar su transformación celular: la biocompatibilidad, la no contaminación y la inmovilidad del implante.

Si el implante reúne esas tres condiciones, el fibroblasto formará fibras colágenas mineralizables y se diferenciará en osteoblasto, para que esta célula aproveche esa matriz fibrosa y sobre ella deposite sales minerales formando las laminillas de tejido óseo que permitirán el inicio de la oseointegración (osificación).

Pero, puede suceder, que falle alguno de esos requisitos entorpeciendo el proceso reparativo implantológico que conducirá al fracaso (fibrointegración).

Los implantes de titanio deben su biocompatibilidad a este metal que al oxidarse impide la llegada de iones metálicos al tejido óseo y que permite la formación de una interfase gobernada por uniones químicas débiles (fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y enlaces iónicos) que facilitan el dinamismo biológico de esa zona y las posibilidades de un equilibrio físico-químico que favorece la estabilidad de ambos componentes.

La superficie de los implantes es otro factor que influye en su convivencia con el tejido óseo. A nivel molecular, no deben existir impurezas ionizables que puedan

viajar a la capa de oxidación superficial provocando la corrosión, la formación de enlaces covalentes, y la desnaturalización de proteínas que conduzcan a una fibrosis periimplantaria.

Estructuralmente analizadas, dichas superficies no deben presentar microfisuras, ni microporos que también conducen a la formación de campos eléctricos fuertes, desnaturalización de proteínas y respuestas fibrosas. Es decir la biología pide implantes de titanio de máxima pureza y de impecable tratamiento estructural para que sus células y sustancias intercelulares expresen clínicamente la potencial biocompatibilidad existente entre ambos elementos.

La biocompatibilidad del implante es el requisito biológico que depende de la elección que realice el profesional, mientras que la del tejido óseo estará en función del correcto tratamiento del hueso durante la cirugía. Si el daño es excesivo los osteoclastos prevalecen con la reabsorción, permanecen mucho tiempo en el lugar y liberan en forma sostenida F.G.F. convocando gran cantidad de fibroblastos que segregan fibras colágenas no mineralizables y realizan alrededor del implante una cicatriz fibrosa.

La contaminación del implante (talco de los guantes, microscópicas partículas textiles, etc.) es otro de los factores que impide la correcta oseointegración del mismo, poniendo en marcha al sistema inmunológico con sus reacciones humorales y celulares.

La movilidad del implante por incorrecto anclaje quirúrgico o por inadecuadas presiones en la etapa posquirúrgica (prótesis provisionales incorrectas), anulan la línea de diferenciación de fibroblastos en osteoblastos por la irreversible presencia de procesos inflamatorios que generan infección y fracaso.

- **La tarea protética consolidadora**

El protesista debe concluir la tarea iniciada por la cirugía, consolidando la oseointegración por medio de una correcta gingivoadaptación al implante y una adecuada biomecánica ósea.²³⁷

Los volúmenes y formas gingivales sirven para obtener estética, mientras que las estructuras epitelio-conectivas y su correcta adhesión al implante son fundamentales para permitir la protección de la oseointegración a largo plazo.²³⁸

El epitelio, para realizar una unión epitelioimplantaria eficiente, necesita que los elementos implantarios le brinden una superficie con "óptimo pulido" para realizar una unión por contigüidad con las superficies implantadas, en base a sus productos de secreción representados por la lámina lúcida, la lámina densa y proteoglucanos.

Desde el punto de vista clínico, este tipo de adhesión dificultará la formación de placa bacteriana, facilitará la higiene del paciente, y la tarea preventiva efectuada por el profesional en las consultas periódicas.

El corion para unirse a las superficies implantarias necesita una superficie lisa (sin pulido), para poder adherir en mejores condiciones los componentes de su sustancia intercelular, representados por las fibras colágenas y la sustancia fundamental rica en glucosaminoglucanos.²³⁹

¿Qué aportes puede brindar la biología ósea a la tarea biomecánica del protesista?

Al llegar el momento de la carga protética del implante, el especialista debe saber en qué estado se encuentra el tejido óseo periimplantario. Esta comprensión le permitirá adoptar terapéuticas que favorezcan la consolidación de la oseointegración.

¿Cuáles son las características biológicas del tejido óseo periimplantario al comenzar con la carga protética de los implantes?

La iniciación de la técnica protética coincide con la presencia de un tejido óseo maduro rodeando al implante. Es un hueso con buen grado de calcificación, con fibras colágenas organizadas, pero que necesita mejorar su condición biomecánica, en base a una adecuación de sus estructuras (laminillas) para aumentar la propiedad de absorción de fuerzas.

¿Cómo se puede clínicamente colaborar para el logro de ese objetivo?

A través de la carga intermedia del implante, que consiste en realizar supraestructuras protéticas con materiales de cierta plasticidad que absorban el mayor porcentaje de fuerzas posibles, para que lleguen amortiguadas al hueso maduro periimplantario.²⁴⁰

Este momento inicial de las cargas protéticas se debe denominar “intermedia y no progresiva”, pues constituye un momento de transición, obtenido con una sola prótesis, que actúa sobre un hueso sin estímulos para transformarlo en un hueso estimulado. No hay progresión de fuerzas, sino una situación intermedia entre un hueso disfuncionado, y el mismo hueso que finalmente será cargado en su máxima posibilidad.²³⁷

¿Cómo responde el hueso maduro a la carga intermedia?

El estrés inicial que producen estas cargas amortiguadas, provocan una deformación elástica de las trabéculas óseas del hueso maduro que induce una activación del ciclo osteoblasto-osteoclasto, dando comienzo al mecanismo de remodelación ósea. Este proceso no aumenta la masa ósea periimplantaria pero mejora la calidad de sus componentes.

¿Cuánto tiempo es conveniente mantener la carga intermedia?

En general, alrededor de ocho meses a partir del momento en que se inicia la misma, para que a través del mecanismo de la remodelación ósea, la biología brinde al hueso periimplantario una calidad ósea adecuada para los próximos esfuerzos biomecánicos.

La remodelación inicial derivada de la carga intermedia debería llamarse “biorrecuperadora”, pues es el propio tejido óseo que se encarga de reemplazar al precario hueso maduro de fibras entretejidas, por otro de patrón haversiano mucho mejor preparado para recibir fuerzas.²³⁷

¿Cómo logra el tejido óseo formar los sistemas de Havers alrededor del implante?

Por acción de unidades remodeladoras óseas (BRU) ó “conos de reabsorción”, provenientes de los espacios medulares del hueso esponjoso vecino.

Dichos conos formados por un capilar, que está precedido por osteoclastos (encargados de la reabsorción que le permite su avance), y rodeado de osteoblastos que neoforman hueso a través de laminillas circulares concéntricas que van cerrando los túneles óseos generados por los osteoclastos.

Estos conos de reabsorción van provocando el recambio del tejido óseo periimplantario (remodelación), en una acción osteoblástica-osteoclástica acoplada que es paulatina y suele medirse en “sigmas”.

Estos sigmas son considerados unidades de remodelación y equivalen a 4 meses, que es el tiempo que tardan los conos de reabsorción en cumplir un ciclo remodelador.

Se considera ciclo a la secuencia completa que abarca: una activación inicial, a cargo de los osteocitos que son los sensores que dan la señal de inicio del proceso desde su alojamiento óseo, una posterior aparición de osteoclastos que se encargan de la reabsorción en cuña, un período de reposo, y la neoformación osteoblástica final.

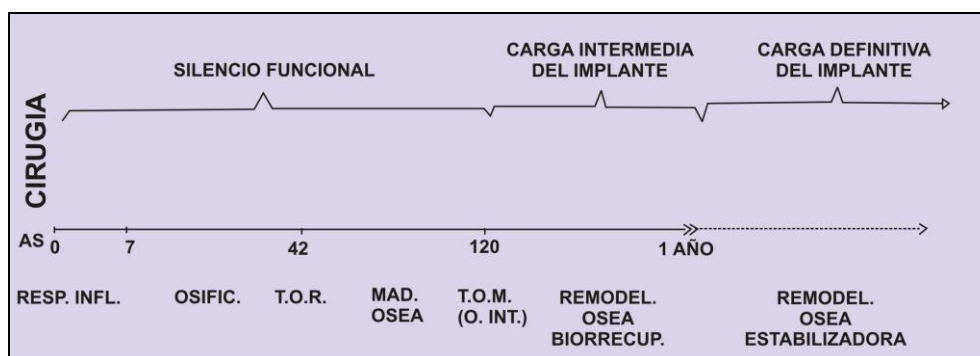
Se calcula que el período de remodelación biorrecuperadora periimplantaria necesita 2 sigmas, es decir, un período de 8 meses, lo que clínicamente corresponde al tiempo de carga intermedia.

¿Cómo logran estos conos de reabsorción mejorar la disposición de los sistemas de Havers para favorecer la condición biomecánica del hueso periimplantario?

Al iniciar su acción remodeladora los conos tienen una disposición paralela al eje longitudinal del implante. Con la llegada de las fuerzas provenientes de la carga intermedia esto se modifica, y es esa fuerza que induce a los conos a ubicarse perpendicularmente a la estructura implantada. Es decir, se produce una interpretación ósea de la nueva biomecánica, determinada por la deformación elástica de las laminillas mineralizadas: cambio de dirección de conos y disposición en el mismo sentido de los sistemas de Havers, que ellos mismos elaboran.

¿Cuándo comenzar con la carga definitiva de los implantes?

Si la oseointegración dura alrededor de 4 meses (facilitada por el período de silencio funcional), y la remodelación recuperadora (inducida por la carga intermedia) aproximadamente 8 meses (2 sigmas), la carga definitiva del implante es conveniente realizarla al año, teniendo en cuenta la fecha de la cirugía implantológica.



¿Cómo encuentra al tejido óseo la carga definitiva de los implantes?

El hueso periimplantario se halla convenientemente estructurado para recibir cargas de mayor intensidad. No obstante, la carga definitiva del implante deberá poseer características que la definan como suaves e intermitentes, para no vencer la elasticidad de las laminillas y provocar una deformación plástica de las mismas que pondrían en peligro la supervivencia del implante.

¿Cómo deben estimular al tejido óseo las cargas definitivas del implante?

El hueso correctamente tratado por la carga definitiva entrará en un proceso de remodelación ósea "estabilizadora", caracterizada por el equilibrio del ciclo osteoblasto-osteoclasto, que asegurará la constante renovación de la interfase y del hueso periimplantario, contribuyendo en forma esencial a la larga vida del implante. El protesista deberá tener en cuenta que todas sus prótesis deberán generar

tracciones hacia las zonas periósticas y presiones suaves e intermitentes hacia las endósticas.

Desde el enfoque clínico, esta adecuación, mejoramiento y estabilización de la calidad ósea, coincidirá cronológicamente con la desinhibición progresiva de los hábitos masticatorios del paciente, lo que contribuirá a una retroalimentación biomecánica permanente, altamente beneficiosa para la terapéutica implantológica.

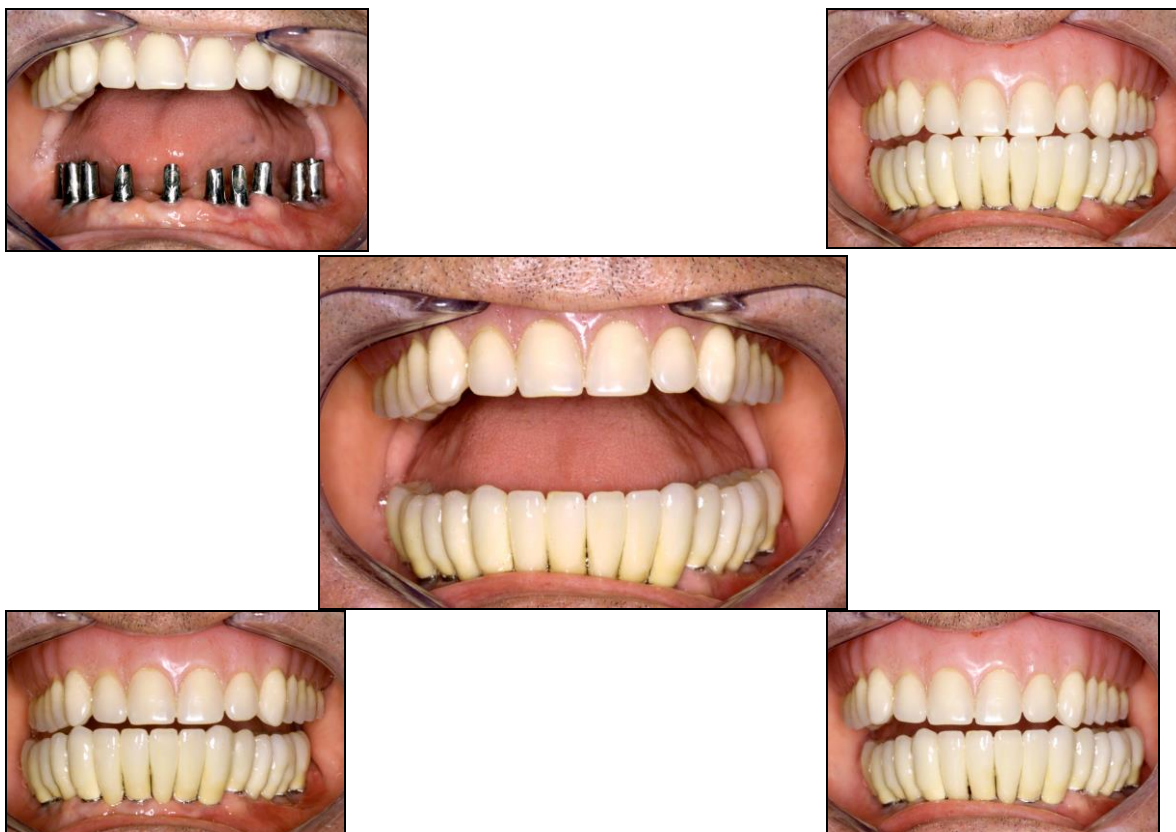
La dirección axial de las fuerzas será el requisito biomecánico a cuidar para evitar la aparición de los momentos de las fuerzas que pueden generar tensiones estimuladoras de osteoclastos.²⁴¹

El protesista debe considerar a los huesos maxilares, como estructuras funcionalmente homogéneas, pero estructuralmente heterogéneas, y por esa razón sus concepciones protéticas deben producir una biomecánica que complazca a esa característica biológica: traccionar donde corresponda y presionar en los lugares adecuados, con intensidades y frecuencias biológicamente compatibles.

La existencia de un implante sin la presencia amortiguadora del ligamento periodontal exige una biomecánica cuidadosa y de máxima precisión en las relaciones oclusivas y desoclusivas, mientras que la existencia de una lábil gingivoadaptación necesita el mayor de los cuidados en las formas y tamaños de las coronas para permitir la estabilidad de las estructuras gingivales y óseas.

Todo ello sin olvidar que la biomecánica ósea es la receptora de fuerzas que genera el sistema neuromuscular, y que la oclusión se encarga de dirigir hacia el hueso.

Enorme y delicada es la tarea del rehabilitador que está siempre al borde de transformarse en héroe o en villano, calificación que dependerá en gran medida del caudal de conocimientos biológicos que sustenten sus técnicas y destrezas.²⁴²⁻²⁴³⁻²⁴⁴



Tratamiento rehabilitador realizado en el marco de la Maestría como finalización de la Carrera

III.6 PERIOTEST

El periotest (Siemens, Bensheim, Alemania) (Fig. 85) es un instrumento que fue introducido originalmente al mercado con finalidades periodontales²⁴⁵ pero luego se incorporó a la Implantología Oral debido a su capacidad de poder “medir” la movilidad del implante²⁴⁶, como una alternativa en el diagnóstico de implantes endo-óseos, permitiéndonos determinar su estabilidad.²⁴⁷⁻²⁴⁸⁻²⁴⁹⁻²⁵⁰

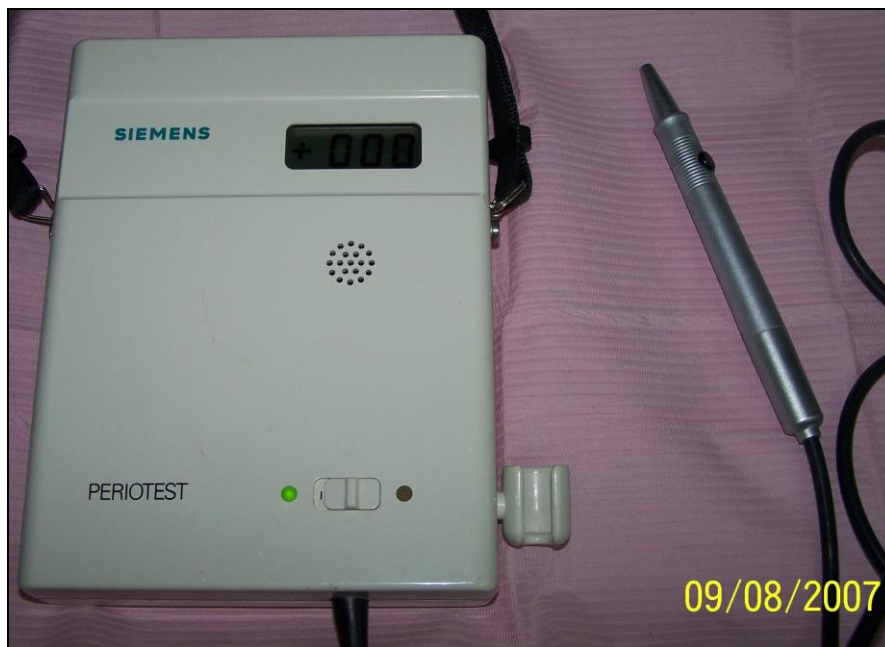


Fig. 85 Sistema Periotest®, Siemens.

La técnica consiste en una pieza de mano recta (Fig. 86) que realiza una percusión electrónicamente controlada (por una microcomputadora) y reproducible sobre el diente o implante a una velocidad constante de 0,2 m/s, midiendo la reacción del impacto aplicado al pilar o a la corona dentaria.

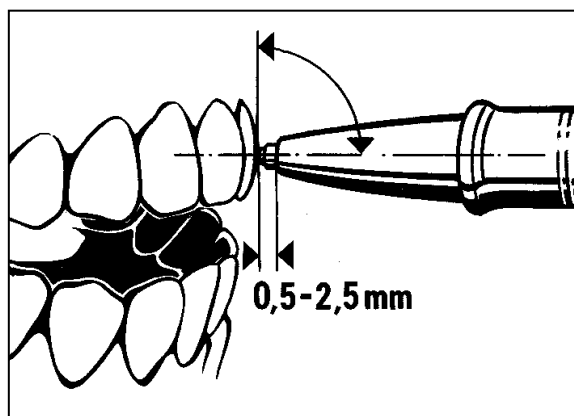


Fig. 86

El percutor se acciona por intermedio de un botón presente en la pieza de mano y golpea al implante o al diente 16 veces durante 4 segundos. (Fig. 87)

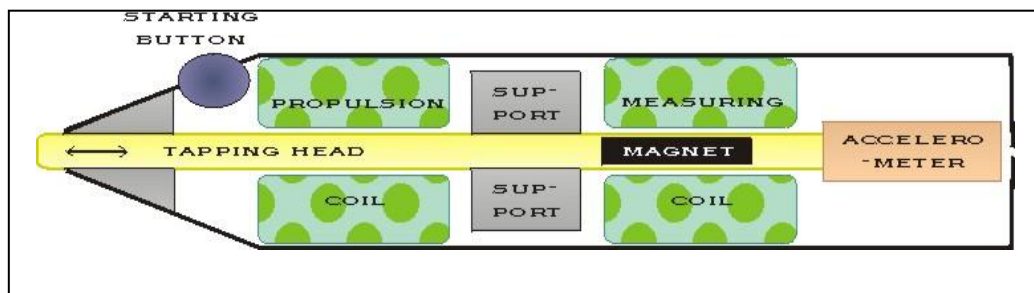


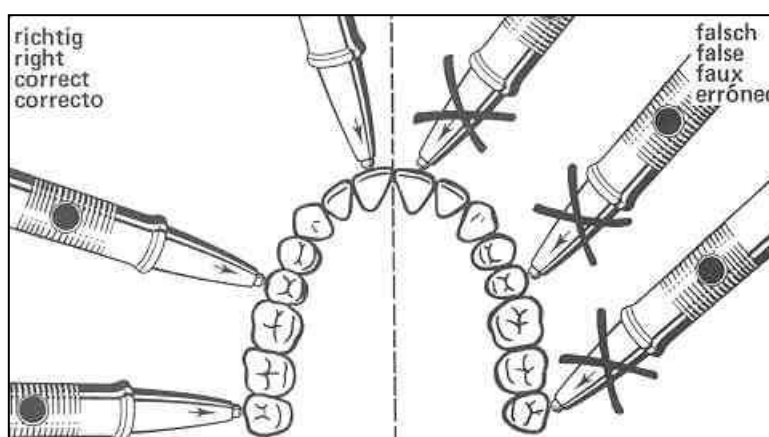
Fig. 87 Esquema de la pieza de mano recta del Periotest

La microcomputadora capta el tiempo de contacto de cada golpe con el implante o diente y luego lo convierte en una escala numérica que constituye los valores Periotest. Los mismos tienen un rango de -8 a +50, que se correlacionan con el índice de movilidad clínica de Miller (CUADRO N° 26)

Indice de movilidad clínica de Miller (Grado)	Valores Periotest (Rango)
0	- 8 a +9
1	+10 a +19
2	+20 a +29
3	+30 a +50

CUADRO N° 26

La pieza debe estar en un ángulo de 90 grados en relación con la superficie a estudiar.



La técnica se realiza aplicando el sistema al centro de la superficie vestibular de la corona anatómica o del pilar de cicatrización. Durante la medición, la pieza de mano no debe tocar el diente o implante manteniéndose a una distancia de 0,5 a 2,5 mm (Fig. 86). El paciente debe estar sentado en posición erguida con ausencia de contactos entre dientes del maxilar antagonista.

Numerosos estudios han demostrado la confiabilidad del método.

251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Valorar el estudio original realizado con marcadores bioquímicos de recambio óseo que contribuirán a enriquecer los estudios implantológicos.

2. Objetivos Específicos

- Buscar una correlación entre los valores de marcadores bioquímicos de recambio óseo y la fijación del implante que permita pronosticar la oseointegración a largo plazo.
- Buscar una correlación entre la Densidad Mineral Ósea y la fijación del implante en pacientes postmenopáusicas.

V. HIPÓTESIS

1. Existen diferencias entre los valores Periotest y la fijación del implante para ambos grupos.
2. Existe correlación entre la DMO y los valores Periotest para ambos grupos.
3. Existen diferencias en los valores de los marcadores bioquímicos de recambio óseo (osteocalcina y desoxipiridinolina) y los valores de fijación Periotest para ambos grupos.
4. Existe una correlación entre los valores bioquímicos y los valores de fijación del implante.
5. Una DMO disminuida puede ser causal de una menor fijación del implante.
6. Valores bajos de osteocalcina y altos de D-PYR pueden pronosticar el fracaso en la oseointegración.
7. Valores altos de osteocalcina y bajos de D-PYR pueden indicar éxito en la oseointegración.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO METODOLÓGICO

1. Tipo de estudio: investigación clínica, experimental y longitudinal.
2. Unidad de análisis: fijación del implante
3. Variables:
 - a) Postmenopausia con osteoporosis
 - b) Premenopausia
4. Indicadores:
 - a) Densitometría Ósea (DMO)
 - b) Osteocalcina sérica
 - c) Desoxipiridinolina urinaria (D-PYR)
 - d) Valores Periotest (VPT)

B. UNIVERSO

Población que concurrió a practicarse implantes en la Carrera de Magíster en Implantología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata en el período 2005-2006.

C. MUESTRA

46 pacientes del sexo femenino con estado de salud general satisfactorio que solicitaron la colocación de implantes en el maxilar superior. Las mismas fueron divididas en dos grupos **1 y 2**

1) Un grupo control: conformado por 26 pacientes de sexo femenino, menores de 50 años, premenopáusicas, que recibieron 56 implantes.

2) Un grupo de estudio: conformado por 20 pacientes de sexo femenino, mayores de 50 años y en estado de postmenopausia con osteoporosis, sin terapias para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis primaria, que recibieron 58 implantes.

La selección de las pacientes se realizó a través de un minucioso análisis de las historias clínicas vigentes en el Magíster en Implantología Oral 2005-2006 (Anexo documento 1) y con valores normales en sus análisis de laboratorio de rutina.

Asimismo todas tuvieron un aporte de calcio de 1.000 mg diarios y de 400 UI diarias de vitamina D, ya sea de fuente dietética y/o farmacológica quedando asentado en la planilla de datos (Anexo documento 2).

Para asesorarlas acerca de la dieta se les entregó un instructivo con el aprovechamiento integral del calcio contenido en los alimentos (Anexo documento 3). En el caso de ser necesario, se les indicó calcio y vitamina D farmacológicos en forma de complejos, citrato de calcio más 400 UI de vitamina D (Nombres comerciales: Citramar D 400 o Calcio Cit Plus) o por separado, calcio de 500 mg como carbonatos (Nombres comerciales: Calcional, Calcio Base Dupomar) y vitamina D en gotas (Nombre comercial: Raquiferol). En todos los casos que se optó por el aporte farmacológico, se hizo la interconsulta con el médico de cabecera de cada paciente.

A todas las pacientes se les hizo firmar un Consentimiento Informado al respecto (Anexo documento 4).

Asimismo se entregó a los Odontólogos a cargo de los pacientes afectados a la investigación un Protocolo para la solicitud de análisis e indicación de la medicación relacionada pertinente (Anexo documento 5).

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el grupo 1:

- Salud general satisfactoria.
- Densitometría con valores normales.
- Valores normales de fosfatemia y/o calcemia.
- Valores normales de osteocalcina sérica y desoxipiridinolina urinaria (D-PYR).
- Salud odontal y periodontal normales.

Para el grupo 2:

- Salud general satisfactoria.
- Densitometría con valores de osteoporosis.
- Sin terapia para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis primaria.
- Salud odontal y periodontal normales.

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (para ambos grupos)

- ***Enfermedades genéticas***
 - ⇒ Osteogénesis imperfecta.
 - ⇒ Síndrome de Ehlers-Danlos.
 - ⇒ Homocistinuria.
 - ⇒ Marfan.
 - ⇒ Hipofosfatasia.
 - ⇒ Síndrome de Turner.
 - ⇒ Síndrome de Riley-Day.
- ***Enfermedades adquiridas***
 - Estados hipogonadales

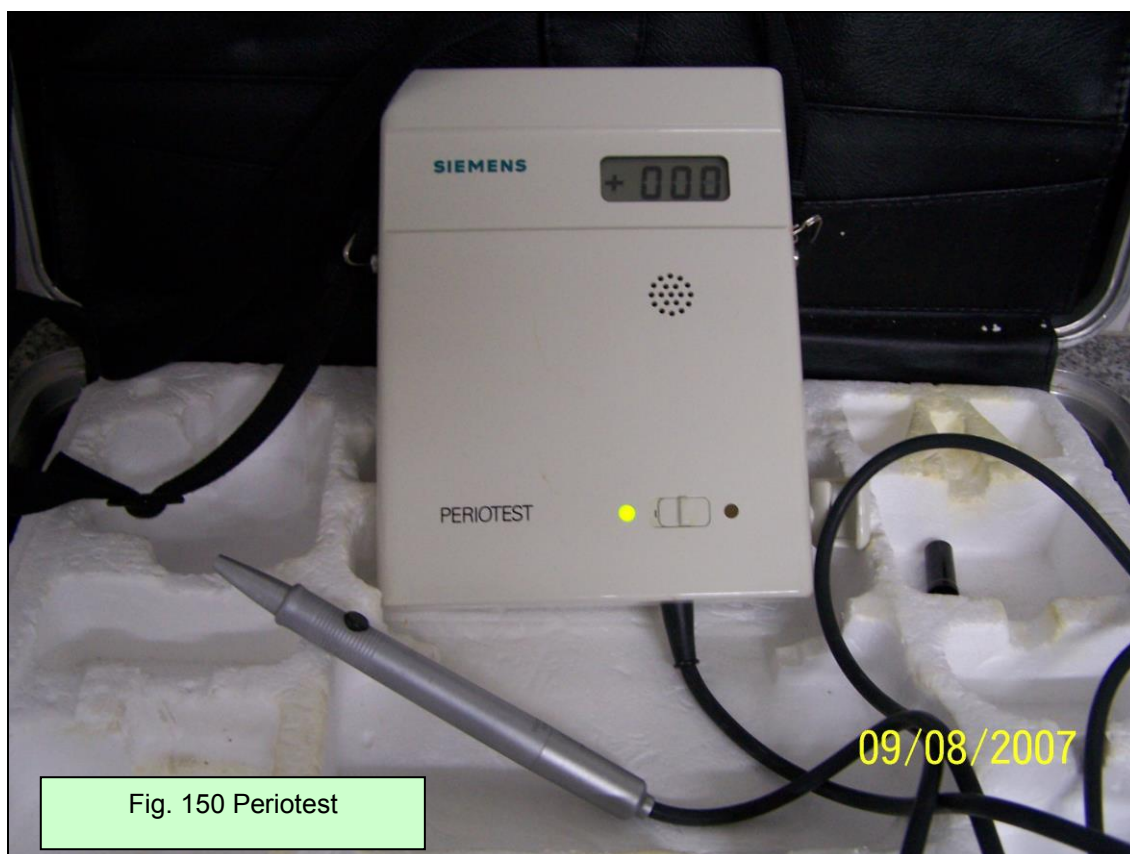
- ⇒ Amenorrea de las atletas.
- ⇒ Anorexia nerviosa.
- ⇒ Hiperprolactinemia.
- Enfermedades hematológicas
 - ⇒ Mieloma múltiple
 - ⇒ Linfomas.
 - ⇒ Mastocitosis sistémica.
 - ⇒ Coagulopatías en general.
- Enfermedades endócrino-metabólicas
 - ⇒ Hiper/Hipotiroidismo
 - ⇒ Hiper/Hipoparatiroidismo
 - ⇒ Diabetes Mellitus
 - ⇒ Hemocromatosis
 - ⇒ Acromegalia
 - ⇒ Osteodistrofia renal.
 - ⇒ Cirugía de tiroides que haya incluido las glándulas paratiroides.
 - ⇒ Enfermedad celíaca.
 - ⇒ Alteraciones hipofisarias.
 - ⇒ Alteraciones suprarrenales.
 - ⇒ Hipovitaminosis K.
- Adicciones
 - ⇒ Alcoholismo.
 - ⇒ Tabaquismo.
 - ⇒ Estupefacientes.
- Otras
 - ⇒ Síndrome de inmunodeficiencia
 - ⇒ Hipertensión arterial severa o sin control.
 - ⇒ Cardiopatías en general.
 - ⇒ Nefropatías en general.
 - ⇒ Enfermedades inflamatorias intestinales.
 - ⇒ Gastrectomía.
 - ⇒ Fibrosis quística.

F. PROCEDIMIENTO

A todas las pacientes de ambos grupos, se las sometió a cirugía de implantología endósea, colocándoles implantes de titanio de superficie tratada con grabado ácido en el maxilar superior.

Asimismo a todas las pacientes se les realizó previamente una Densitometría Ósea y Análisis Bioquímicos de Rutina (Anexo 5). A todas se les hizo dosaje de osteocalcina sérica y de D-PYR urinaria en los siguientes tiempos: 0, 180 y 365 días, siendo 0 = una semana antes del acto quirúrgico y los demás tiempos contados en días corridos a partir del mismo.

Adicionalmente se evaluó la fijación del implante por intermedio del Periotest (Fig. 88) en los mismo tiempos, sobre tapones de cicatrización de 4 mm de altura ajustados a 20 Newton/cm² con un torquímetro.



Se hizo un estudio comparativo entre ambos grupos, teniendo en cuenta los valores de densitometría, de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (osteocalcina y D-PYR) y los valores Periotest, buscando diferencias significativas.

G. ESTUDIOS PREVIOS

G.1 Análisis bioquímicos de laboratorio de rutina:

- **Hemograma completo** (método contador hematológico automático):
 - ⇒ Eritrocitos: Valores Normales (VN)=4.000.000 a 5.000.000
 - ⇒ Leucocitos: VN =4.000 a 9.000
 - ⇒ Hematocrito: VN =35-45 %
 - ⇒ Hemoglobina: VN mujer= 11,5 a 15
- **Fórmula leucocitaria** (método contador hematológico automático)
 - ⇒ Neutrófilos: VN= 59-67%
 - ⇒ Eosinófilos: VN= 2-3%

- ⇒ Basófilos: VN= 0-0,2%
- ⇒ Linfocitos: VN= 32-39%
- ⇒ Monocitos: VN= 2-4,8%

- Eritrosedimentación (método físico)
1ra. Hora: VN= 3 – 7 mm

- Análisis químico (método enzimático/cinético)
 - ⇒ Glucosa: VN= 70,0 – 105,0 mg/dl
 - ⇒ Calcemia: VN= 8,5 – 10,7 mg/dl
 - ⇒ Fosfatemia: VN= 2,5 – 5 mg/dl

- Hemostasia completa
 - ⇒ Tiempo de coagulación: VN= 5' a 12'
 - ⇒ Tiempo de protrombina: VN= 10" a 12"
 - ⇒ Concentración de protrombina: VN= 70 – 100
 - ⇒ KPTT: VN= 35" a 34"
 - ⇒ Recuento de plaquetas: VN= 150.000-450.000

- Análisis completo de orina (método enzimático/cinético)

Equipamiento y Recursos Humanos

Genelab, Laboratorio de Genética y Endocrinología, acreditado "A". Dr. Javier Scaglia. Ubicado en la calle 54 N° 484 de la ciudad de La Plata, Bs. As, Argentina.

G.2 Densitometría ósea de columna y cadera por sistema de Rayos X dual (DEXA)

El resultado fue expresado en porcentaje de valor normal comparado con los jóvenes y T-Score. Se realizó en el mes previo al acto quirúrgico.

Equipamiento

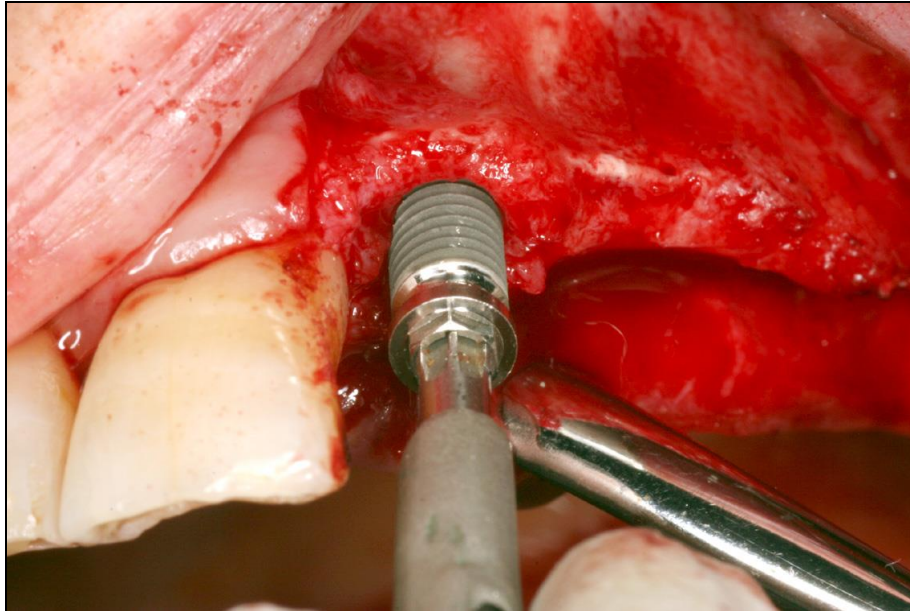
Equipo de Densitometría Ósea Lunar Prodigy.

Recursos Humanos

Servicio de Densitometría Ósea del Instituto de la columna vertebral atendido por el Dr. José Luis Mansur, sito en calle 4 N° 1328 de la ciudad de La Plata, Bs. As., Argentina.

H. CIRUGÍA IMPLANTOLÓGICA

Colocación de los implantes de titanio con superficie de grabado ácido, en el maxilar superior, llevada a cabo previa medicación según protocolo vigente (Anexo documento 6) en la Carrera de Magíster en Implantología Oral, período 2005-2006, dándole a todos los mismos cuidados postoperatorios (Anexo documento 7)



Equipamiento

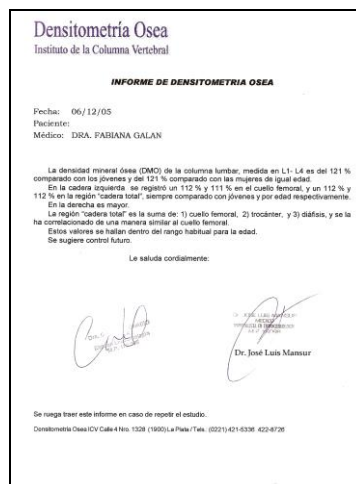
Quirófanos asignados a la Carrera de Magíster en Implantología Oral de la Facultad de Odontología de la UNLP. Motores, materiales descartables e instrumental quirúrgico necesarios para la cirugía implantológica.

Recursos Humanos

Profesionales odontólogos cursantes, odontóloga tesista y supervisores docentes de la Maestría en Implantología Oral.

I. INDICADORES

- a) **Valor de DMO**, por Densitometría de Rayos X Dual (DEXA), de cada paciente expresado en porcentaje comparado con el valor normal de los jóvenes y el T-Score.



Informe Densitométrico de una de las pacientes estudiadas

	DMO (densidad mineral ósea)	
	DE (Desvío estándar)	t-score
Normal	1	-1 a +1 o más
Osteopenia	-1 y hasta -2,5	-1 a -2,5
Osteoporosis	< -2,5	< -2,5
Osteoporosis establecida	< -2,5 acompañada de una fractura por fragilidad	

b) Dosaje de **osteocalcina sérica**

Se realizó en sangre, a todas las pacientes, con ayuno no menor a 8 hs utilizando el método radioinmunoensayo (RIA), en los siguientes tiempos: 0, 180 y 365 días, siendo 0 = una semana antes del acto quirúrgico y los demás tiempos contados en días corridos a partir del mismo.

El resultado se expresó en ng/ml.

Los valores normales de osteocalcina sérica son:

- ✓ Premenopausia= 3,0 – 19,0 ng/ml
- ✓ Menopausia= 5,4 – 24,4 ng/ml
- ✓ Menopausia con TRH= 2,4 – 16,4 ng/ml

c) Dosaje de **D-PYR urinaria**

Se realizó en todas las pacientes con una muestra de orina de 2 hs con ayuno prolongado y para su análisis se utilizó el método electroquimioluminiscencia y un equipo Modular E170 de Roche.

El resultado se expresó en nmol de D-PYR/nmol de creatinina.

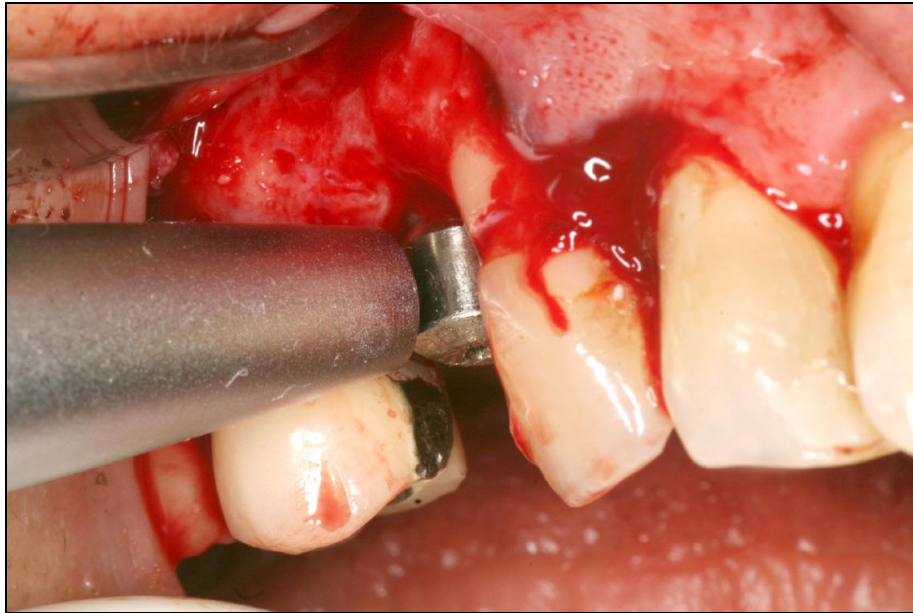
Los valores normales de D-PYR son:

- ✓ 2,2 – 7,4 nmol D-PYR/nmol creatinina

d) Valores **Periotest**

La medición se realizó con el instrumento Periotest® de Siemens en la parte central del pilar, tanto en sentido mesiodistal como gingivooclusal. Para asegurar la medición siempre en el mismo lugar, se realizó una pequeña marca sobre el pilar. Los pilares fueron todos de 4 mm de altura y se ajustaron a 20 Newton/cm² con un torquímetro mecánico fabricado por Implant Innovation Inc (31).

También se realizó en 0, 180 y 365 días del acto quirúrgico, siendo 0 el día de la cirugía.



Medición con Periotest durante el acto quirúrgico (día 0)



Medición con Periotest a los 180 días del acto quirúrgico



Medición con Periotest a los 365 días del acto operatorio

J. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñó una planilla (Anexo documento 2) donde se registraron tanto los datos específicos a medir en cada paciente, como los de interés relacionados con el presente trabajo.

Paralelamente se construyó una base de datos Excel asignando un número correlacional a cada paciente para el registro de los datos en los tiempos prescritos (Anexo documento 8).

K. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos fueron colocados en planillas ad-hoc, y luego sometidos a análisis estadísticos de acuerdo a las comparaciones, progresiones y correlaciones buscadas. Se utilizó el Test de la suma de los rangos (rank sum test), equivalente no paramétrico del test de student, para las comparaciones entre grupos, a los diferentes tiempos evaluados. Las progresiones dentro de cada grupo en el tiempo fueron evaluadas mediante análisis de varianza de 1 vía para mediciones repetidas (ANOVA RM) y cuando las mismas fueron significativas se utilizó el metodo Holmsidak como post-test. Las correlaciones fueron evaluadas mediante el test de correlación de Pearson.

L. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA

(Modelo femenino postmenopáusico, maxilar superior y modelo femenino control premenopáusico)

L.1 Elección de la mujer postmenopáusica

No hay duda que la DMO así como el espesor de la piel y muchas otras variables, disminuyen con la edad, al menos en poblaciones de Occidente.

En las mujeres, el proceso de pérdida ósea comienza de manera ostensible cuando declina la función ovárica. Esto es seguido de una pérdida ósea fundamentalmente trabecular de alrededor del 15% en los primeros cinco años posteriores a la menopausia y luego continúa con una pérdida del 1% por año, sin embargo, en un 15 a un 20% de las mujeres la fase acelerada de pérdida de masa ósea se prolonga en el tiempo (15 a 20 años) condicionando la aparición de osteoporosis de tipo I o postmenopáusica. Esta forma de osteoporosis es más frecuente y afecta a las mujeres entre los 50 y los 70 años.

La postmenopausia está caracterizada por un déficit estrogénico, principal causa de la osteoporosis, y que también afecta a otras mujeres en circunstancias particulares similares como ocurre en la amenorrea secundaria a la actividad física competitiva, donde existe hipoestrogenismo (criterio de exclusión).

La privación estrogénica después de la menopausia conduce a un aumento de la resorción ósea la cual es consecuencia del incremento de factores de crecimiento tales como M-CSF (macrophage- colony stimulating factor) y citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF α , que conducen al incremento de células precursoras de osteoclastos y mayor resorción ósea.³⁶ Un nuevo paradigma en la etiopatogenia de la osteoporosis es la osteoprotegerina (OPG). La osteoclastogénesis se inicia con la unión de un ligando en la superficie del osteoblasto, RANKL, con un receptor de la célula precursora de osteoclastos, RANK, iniciando esta interacción la cascada de eventos que conducen a la maduración del osteoclasto. La osteoprotegerina se une al RANKL bloqueando la unión con el RANK e inhibiendo la osteoclastogénesis.³⁵

El hipoestrogenismo disminuye la OPG y por lo tanto aumenta la osteoclastogénesis (la PTH, vitamina D, IL-11 son antiresortivos porque actúan aumentando la síntesis de OPG). El reemplazo estrogénico incrementa su producción entre 3 a 4 veces en células osteoblásticas²⁶², lo que produce una menor activación de osteoclastos. Otro efecto de los estrógenos es el aumento de la apoptosis de los osteoclastos, lo que también disminuye la reabsorción. Los estrógenos también tienen otras funciones que indirectamente afectan el metabolismo del calcio y por su intermedio al hueso: disminuyen la sensibilidad ósea a la PTH y aumentan la excreción de calcitonina; además incrementan la reabsorción renal de calcio y aumentan el número de receptores los niveles plasmáticos de 1,25 (OH) $_2$ D $_3$.³⁶

Las acciones antiresortivas de los estrógenos explican la pérdida de masa ósea que se observa cuando comienza a declinar la función ovárica. Esta pérdida ósea es consecuencia del incremento del recambio y se refleja en los marcadores de síntesis (osteocalcina) y los de reabsorción (piridinolinas).²⁶³

También se ha postulado que la deficiencia de estrógenos promueve una disminución de la respuesta ósea a la carga y por ende un desequilibrio entre la formación y la reabsorción óseas. Los osteocitos contribuyen al equilibrio entre ambos procesos ya que poseen receptores estrogénicos. La disminución de la concentración de estrógenos promueve la apoptosis de osteocitos.⁷³

L.2 Elección del maxilar superior en la mujer postmenopáusica

Se eligió el maxilar superior debido a que es el factor de riesgo estudiado en el trabajo de Kitrilakis, A.; Luchetti, C. y que tiene un predominio de hueso trabecular, siendo el tipo óseo más afectado por la osteoporosis primaria.⁹

L.3 Elección de la mujer premenopáusica

En este grupo se distinguen dos etapas: crecimiento y consolidación. La mayor ganancia en masa ósea ocurre durante el crecimiento lineal y se completa hacia los 20-25 años. Es conocido como *pico de masa ósea* y se relaciona con los factores genéticos, étnicos, hormonales y nutricionales. Hay un predominio de la actividad osteoblástica, no estando acoplados resorción y neoformación. Cuanto mayor es el pico de masa ósea al que se llega, mejor será la calidad ósea disponible.

En el período de consolidación, cuando los niveles de estrógeno son normales, el proceso de recambio óseo que se produce en todas las superficies del hueso, está acoplado, siendo la reabsorción igual a la neoformación, y obteniéndose, una respuesta exitosa casi al 100% en las intervenciones implantológicas.

L.4 Elección del sistema DEXA con equipo Lunar Prodigy para hacer las densitometrías óseas

Se decidió utilizar esta técnica para medir la densidad cálcica ósea de cada paciente, por ser la más utilizada y reconocida internacionalmente para medir la DMO y evaluar con precisión el grado de pérdida de masa ósea.²⁶⁴⁻²⁶⁵⁻²⁶⁶⁻²⁶⁷⁻²⁶⁸⁻²⁶⁹

La OMS en 1994 estableció las pautas con este estudio para unificar criterios. Actualmente no hay otro método que lo supere en sus ventajas y precisión en el diagnóstico.²⁶⁹⁻²⁷⁰⁻²⁷¹

L.5 Elección de marcadores de recambio óseo (osteocalcina sérica y D-PYR urinaria)

Resultan muy útiles por su sensibilidad, especificidad y por no requerir dietas especiales por parte del paciente. Ambos están propuestos por el Consenso AAOMM y SAO 2004 y 2007 como marcadores de elección para el diagnóstico en osteoporosis.⁶⁰⁻²⁸²

Osteocalcina

Constituye el 10-25% del total de las proteínas no colágenas del hueso y tiene un rol fundamental en la formación ósea.²⁷² Esta glicoproteína es sintetizada por los osteoblastos como una proteína ácida de 49 aminoácidos con tres grupos carboxiglutámicos (Gla) por lo cual también es llamada proteína gla ósea. La mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso y el resto es liberado a la corriente sanguínea. Circula en la sangre la molécula intacta (36%), un fragmento N-terminal (40%) y tres fragmentos pequeños (34%). La osteocalcina es eliminada por filtración glomerular y es degradada por los túmulos renales.

Posee variación diurna con un pico a las 4 AM y un nadir a las 5 PM y muestra diferencias de alrededor de un 15% por lo cual para su determinación, es

conveniente realizar la extracción de sangre entre las 8 AM y las 11 AM (ritmo circadiano)⁷

La osteocalcina presenta variación; estaría con un pico en la pubertad para ambos sexos en correlación con el crecimiento esquelético y durante los 50 a 60 años los valores son mayores en las mujeres en asociación con los cambios postmenopáusicos.

Algunos anticuerpos pueden reconocer, además de la molécula intacta, fragmentos de osteocalcina liberados a la sangre durante la resorción en estados de recambio óseo aumentado. Esto implica que la osteocalcina es un *marcador de recambio óseo cuando los procesos de formación y resorción se encuentran acoplados (remodelación ósea) y es un marcador específico de formación ósea cuando ambos procesos se hallan desacoplados como ocurre en el mieloma y en la osteoporosis.*

Se observa elevación de osteocalcina en los estados de recambio óseo aumentado: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, fracturas, enfermedad de Paget, acromegalia, tratamientos con vitamina D, osteomalacia, reposo prolongado.²⁷³⁻²⁷⁴

La disminución de osteocalcina se observa en caso de recambio óseo bajo; hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, lesiones medulares.²⁷⁵

En pacientes menopáusicas los valores de osteocalcina pueden disminuir luego del tratamiento de reemplazo hormonal.²⁷⁶ El dosaje de osteocalcina puede utilizarse para el control en la respuesta al tratamiento con bifosfonatos o calcitonina.¹⁹⁹ Se observó elevación de osteocalcina luego de la administración de vitamina D en sujetos osteoporóticos, en pacientes con raquitismo hipofosfatémico y en niños con déficit de hormona de crecimiento después del tratamiento.²⁷⁷ También se encontraron modificaciones en los valores de osteocalcina luego del ejercicio.¹⁸⁸ Se observó disminución de osteocalcina en pacientes durante el tratamiento con esteroides y variaciones en ambos sentidos en la artritis reumatoidea.²⁷⁸ En tratamientos con PTH administrada cíclicamente se encontraron elevaciones importantes de osteocalcina.²⁷⁹⁻²⁸⁰

Es vitamina K dependiente.²⁸¹

D-PYR urinaria

Es un aminoácido cíclico que forma puentes de unión (cross links collagen) moleculares estabilizando las fibras colágenas en la matriz extracelular. Durante el proceso de resorción mediado por los osteoclastos, el colágeno comienza a degradarse proteolíticamente, liberando formas libres (40%) o unida a péptidos (60%) excretándose por orina. Si bien se encuentra en hueso y cartílago, la desoxipiridinolina es bien específica del hueso, y se encuentra en menor concentración en la dentina, la aorta y los ligamentos, además, virtualmente toda la desoxipiridinolina en orina es de hueso, debido a la gran masa ósea, comparada con la proveniente del cartílago y porque el turnover del hueso es mayor.

La evaluación no invasiva del metabolismo óseo que ha ganado gran atención en los últimos años, debido a la necesidad de marcadores sensibles para la investigación clínica de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas, propone a la desoxipiridinolina como un marcador bioquímico de resorción del metabolismo óseo específico y sensible. Es así que numerosas investigaciones la utilizan para medir pérdida ósea en distintos casos: osteoporosis²⁸³, disminución de estrógenos y años de postmenopausia¹⁹³, hipotiroidismo subclínico¹⁹⁴, la relación

entre la hormona folículo estimulante, la D-PYR, el estradiol y la inhibina como criterio de decisión para el inicio de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio¹⁹⁷, la vitamina C, el éxito del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con pamidronato intravenoso en pacientes con patología esofagagástrica¹⁹⁹, etc.

Una ventaja adicional es que el paciente no necesita una dieta previa a la toma de la muestra. Otra es que no exige orina de 24 hs ya que una muestra de orina de 2 hs con ayuno prolongado, correlaciona perfectamente.

Concluyendo, la D-PYR es utilizada internacionalmente como uno de los marcadores de recambio óseo más importantes.

L.6 Elección del Periotest

Se fundamentó en que es un método rápido, eficaz, seguro y confiable para medir la fijación de los implantes y está avalado por la experiencia de nuestro equipo de trabajo científico de la carrera de Magíster en Implantología Oral y por un sinnúmero de trabajos científicos expuestos en el Marco Teórico. ^{251 a 261}

DOCUMENTOS ANEXOS

1. Historia Clínica
2. Planilla para recolección de datos
3. Instructivo para asesoramiento dietético
4. Consentimiento Informado específico para esta investigación
5. Protocolo para solicitud de exámenes y medicación
6. Protocolo medicación prequirúrgica
7. Protocolo de cuidados postoperatorios y medicación post quirúrgica
8. Base Excel para registro y almacenamiento de datos

ANEXO 1: Historia Clínica

- 1 -



UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA
Facultad de Odontología



MAGISTER EN IMPLANTOLOGIA ORAL DIRECTOR : Prof. Dra. Alicia E. KITRILAKIS

Historia Clínica N°

.....

Datos personales del paciente

Apellido/s y Nombres :

DNI Edad: Sexo: F M

Estado Civil: Soltero Casado Otro

Domicilio: Localidad:

TE: Ocupación:

Motivo de la Consulta:

Profesional Responsable

Apellido/s y Nombres :

Matrícula Nacional N°

.....
Firma y Sello del Profesional

1. HISTORIA MEDICA

Peso: Talla:.....

Motivo de la Consulta:

Cuestionario

Para responder a las siguientes preguntas, marque SI o NO según corresponda. Sus respuestas sólo se utilizarán para nuestros archivos y se considerarán confidenciales. Estos datos tienen una relación directa con su salud dental.

	FECHA		FECHA	
/...../.....	/...../.....	
1) Tiene usted buena salud general?	SI	NO	SI	NO
2) Ha experimentado su salud algún cambio en el último año?	SI	NO	SI	NO
3) Mi último reconocimiento médico fue en fecha?.....				
4) Está siendo atendido por algún médico?	SI	NO	SI	NO
En caso afirmativo por qué enfermedad?.....				
5) El nombre y la dirección de su médico es.....				
6) Ha sufrido alguna enfermedad u operación de gravedad?.....	SI	NO	SI	NO
En caso afirmativo explíquelo.....				
.....				
7) Ha sido hospitalizado o ha sufrido algún trastorno grave en los últimos cinco años?				
	SI	NO	SI	NO
En caso afirmativo explíquelo				

APARATO CARDIOVASCULAR

CV1. ¿Tiene o ha tenido alguna vez algo de lo siguiente? (Marque con una cruz)

Problemas de corazón , Ataques cardíacos , Trombosis o embolias ,
 Insuficiencia coronaria , Lesiones de válvulas cardíacas , Cardiopatías congénitas

CV2. ¿Cardiopatía reumática, soplos de corazón?	SI	NO	SI	NO
CV3. ¿Dolor torácico tras un esfuerzo?.....	SI	NO	SI	NO
CV4. ¿Falta de aire tras un ejercicio leve?.....	SI	NO	SI	NO
CV5. ¿Se le hinchan los tobillos?.....	SI	NO	SI	NO
CV6. ¿Usa más de una almohada para dormir?.....	SI	NO	SI	NO
CV7. ¿Lleva marcapasos?.....	SI	NO	SI	NO
CV8. ¿Tiene problemas de presión arterial?.....	SI	NO	SI	NO

alta..... baja.....

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

SNC1. ¿Tiene o ha tenido alguna vez? :				
A. Epilepsia	SI	NO	SI	NO
B. Desmayos.....	SI	NO	SI	NO
C. Convulsiones.....	SI	NO	SI	NO
D. Alteraciones emocionales.....	SI	NO	SI	NO
SNC2. ¿Sigue algún tratamiento por alteraciones nerviosas?.....	SI	NO	SI	NO

SISTEMA RESPIRATORIO

SR1. ¿Padece algún resfriado o tos persistente?.....	SI	NO	SI	NO
SR2. ¿Tiene o ha tenido alguna vez tuberculosis?.....	SI	NO	SI	NO
SR3. ¿Hay antecedentes de tuberculosis en su familia?.....	SI	NO	SI	NO
SR4. ¿Tiene sinusitis o problemas sinusales?.....	SI	NO	SI	NO
SR5. ¿Tiene enfisema, bronquitis crónica, asma?.....	SI	NO	SI	NO

APARATO DIGESTIVO

AD1. ¿Tiene alguna úlcera de estómago?.....	SI	NO	SI	NO
AD2. ¿Tiene o ha tenido alguna vez Hepatitis?.....	SI	NO	SI	NO
AD3. ¿Ha vomitado sangre alguna vez?.....	SI	NO	SI	NO
AD4. ¿Tiene diarrea?.....	SI	NO	SI	NO

SISTEMA ENDOCRINO

SE 1. ¿Padece diabetes?.....	SI	NO	SI	NO
SE 2. ¿Padece diabetes alguien de su familia?.....	SI	NO	SI	NO
SE 3. ¿Orina más de ocho veces al día?.....	SI	NO	SI	NO
SE 4. ¿Siente sed muy a menudo o tiene sequedad bucal?.....	SI	NO	SI	NO
SE5. ¿Tiene hipertiroidismo o hipotiroidismo? (aclarar).....	SI	NO	SI	NO

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

SH1. ¿Padece anemia, anemia hemolítica, trastornos sanguíneos? (en caso afirmativo, indique cual).....	SI	NO	SI	NO
SH2. ¿Tiene antecedentes familiares de alteraciones sanguíneas? (en caso afirmativo, indique cual).....	SI	NO	SI	NO
SH3. ¿Es usted hemofílico?.....	SI	NO	SI	NO
SH4. ¿Ha sangrado anormalmente tras una operación, una extracción o traumatismo? (en caso afirmativo, aclare).....	SI	NO	SI	NO
SH5. Ha recibido alguna vez una transfusión de sangre?.....	SI	NO	SI	NO

ALERGIAS

AL 1. ¿Tiene alergia o reacciona adversamente a :				
---	--	--	--	--

A. anestésicos locales?	SI	NO	SI	NO
B. antibióticos, penicilinas, sulfamidas?.....	SI	NO	SI	NO
C. barbitúricos, sedantes o somníferos?.....	SI	NO	SI	NO
D. aspirinas?.....	SI	NO	SI	NO
E. yodo?.....	SI	NO	SI	NO
F. codeína u otros narcóticos?.....	SI	NO	SI	NO
G. otros?.....	SI	NO	SI	NO
AL2. ¿Tiene asma?.....	SI	NO	SI	NO
AL3. ¿Tiene o ha tenido ronchas o erupciones cutáneas?.....	SI	NO	SI	NO

SISTEMA GENITOURINARIO

UR1. ¿Tiene o ha tenido alguna vez :				
A. Problemas de riñón?.....	SI	NO	SI	NO
B. Sífilis, gonorrea?.....	SI	NO	SI	NO
C. SIDA?.....	SI	NO	SI	NO

HUESOS Y ARTICULACIONES

HA1. ¿Tiene:				
A. artritis?.....	SI	NO	SI	NO
B. reumatismo inflamatorio?.....	SI	NO	SI	NO
C. infecciones óseas?.....	SI	NO	SI	NO
D. osteoporosis?.....	SI	NO	SI	NO

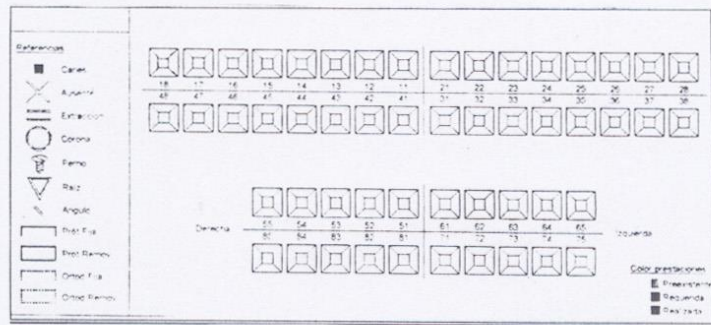
NEOPLASIAS

N1. ¿Tiene o ha tenido alguna vez cáncer?.....	SI	NO	SI	NO
N2. ¿Le han hecho quimioterapia o radioterapia?.....	SI	NO	SI	NO

MEDICAMENTOS

M 1. ¿ Está tomando algunos de los siguientes medicamentos (En caso Afirmativo indique cuál dentro de cada grupo)				
A. Antibióticos o Sulfamidas?.....	SI	NO	SI	NO
B. Anticoagulantes?.....	SI	NO	SI	NO
C. Medicinas para la hipertensión arterial?.....	SI	NO	SI	NO
D. Tranquilizantes?.....	SI	NO	SI	NO
E. Yodo?.....	SI	NO	SI	NO
F. Codeína u otros narcóticos?.....	SI	NO	SI	NO
G. Medicamentos para glaucoma?.....	SI	NO	SI	NO
F. Otros?.....	SI	NO	SI	NO

2. **ODONTOGRAMA**



3. **EXAMEN BUCAL**

Lesiones en mucosas No Sí Ubicación y aspecto:

Adenopatías: No Sí Ubicación:

Pérdida de piezas dentarias por: Caries Enfermedad Periodontal Traumatismo

Enfermedad Periodontal: Activa Pasiva Fumador: No Sí
¿Cuánto por día?

Hábito Higiénico: Bueno Regular Malo

Saliva: Mucosa Serosa Cantidad:

Mucosa Alveolar: Rígida Fina Depresible

4. **EXAMEN CLINICO CRANEO-MANDIBULAR (Índice de Helkimo)**

A - Síntoma: Deterioro o limitación en el recorrido del índice de movimiento/movilidad

Criterios:	Recorrido del movimiento normal	0
	Movilidad ligeramente deteriorada o limitada	1
	Movilidad gravemente deteriorada o limitada	5

B - Síntoma: Función de la ATM deteriorada o limitada

Criterios:	Movimiento suave sin sonidos en la ATM y desviación de 2 mm en movimiento de apertura o cierre	0
	Sonidos en la ATM, en una o ambas, y/o desviación de 2mm en movimientos de apertura y cierre	1
	Bloqueo y/o luxación de la ARTM	5

C - Síntoma: Dolor muscular.

Criterios:	Insensibilidad a la palpación en los músculos masticatorios	0
	Sensibilidad a la palpación en 1 - 3 lugares de palpación	1
	Sensibilidad a la palpación en 4 o más lugares de palpación	5

D – Síntoma: Dolor en la ATM

Criterios: Insensibilidad a la palpación	0	1
Sensibilidad a la palpación lateral		
Sensibilidad a la palpación posterior		5

E – Síntoma: Dolor en el movimiento mandibular

Criterios: Sin dolor en el movimiento	0
Dolor en el primer movimiento	1
Dolor en el segundo o más movimientos	5

<u>Puntuación</u>	<u>Grado de disfunción clínica</u>
.....	<input type="checkbox"/> 0
.....	<input type="checkbox"/> I (leve)
.....	<input type="checkbox"/> II (moderada)
.....	<input type="checkbox"/> III (grave)

5. EXAMEN CLINICO OCLUSAL

a) Análisis de la céntrica - Obtención RC \Rightarrow ATM sana ATM enferma

- Diagnóstico de ATM: Lesiones musculares extracapsulares
 Lesiones intracapsulares o internas
- Técnica de Registro: Dawson
 Long
 Neff
 Ramfjord
- Discrepancia en Céntrica (OH – ORC): Mínima Media Máxima

b) Dimensión Vertical – ELI: Correcto Disminuido Aumentado

c) Estudio de la guía anterior

Correcta { Acoplamiento de Incisivos
 { Contacto de Caninos

Incorrecta { Facetas
 { Mordida abierta anterior
 { Sobremordida profunda
 { Otras

▪ Desoclusión en lateralidad { Canina
 { Grupo Anterior
 { Grupo posterior

▪ Desoclusión en protrusiva : Correcta Incorrecta

d) Interferencias en RC: Piezas.....
Ubicación.....

e) Interferencias en excéntrica

Movimiento	Desoclusión	Interferencia
Lateralidad Derecho		
Lateralidad Izquierdo		
Protrusivo		

6. INTERCONSULTAS

Fecha	Profesional	Observaciones

7. TIPO DE RADIOGRAFIAS

Periapicales :

Panorámicas (anexarlas sobre papel vegetal para calco)

Otras :

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: / /

En este acto, yo DNI

Apellido y nombres completos del paciente. (En caso de ser menor o incapacitado, los datos del responsable irán acompañando la firma al pie)

Declaro que el Dr. me ha explicado que el tratamiento que voy a recibir implica:

.....
.....
.....
.....
.....

Por lo que tendré que:

.....
.....
.....
.....

Cuando se me interrogó sobre mi estado de salud, hábitos y comportamiento, he contestado con la verdad y ha quedado asentado en la historia clínica.

Entendi las explicaciones del odontólogo, que las expuso en forma sencilla, y además las escribió en este documento, me explicó las distintas posibilidades de tratamiento, pero que pueden actuar muchos factores, algunos dependerán de la respuesta de mi organismo, otros de la actuación del odontólogo y otros del paciente, por lo que me comprometo a cumplir todas las indicaciones e instrucciones y concurrir al consultorio ante cualquier duda, además de los controles periódicos.

También entiendo que en cualquier momento y sin mediar explicación alguna puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por todo ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento en tales condiciones.

.....
Firma del paciente (o responsable)

.....
Firma y sello del odontólogo

Datos del Responsable (llenar en caso de pacientes menores o incapacitados)

Apellido y Nombre: DNI:

Domicilio..... Localidad Teléfono:

11. CONFECCION DE GUIA QUIRURGICA

.....

IMPLANTES

Zona	Marca	Nº de serie	Longitud	Diámetro	Superficie	Forma

12. TIEMPOS QUIRURGICOS EN EL TRATAMIENTO IMPLANTARIO

12.1- Preparación del paciente. Prevención del dolor, inflamación e infección

.....
.....
.....
.....

12.2- Antisepsia buco – facial. Asepsia y antisepsia.

.....
.....
.....

12.3- Anestesia local y general. Local infiltrativa. Troncular y terminal. Anestesia disecante.
Técnica de cada una de ellas. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes.

.....
.....
.....
.....
.....

12.4- Equipo Quirúrgico. Funciones de cada uno de sus integrantes

.....
.....

12.5- Tiempos de la operación. Diéresis, excéresis, síntesis y hemostasia

.....
.....
.....
.....
.....
.....

12.6- Incisiones. Principales y accesorias. Descargas. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Ubicación y extensión. Limitaciones. Precauciones. Razones de la elección de las distintas incisiones.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

12.7- Apartamiento del colgajo. Disección aguda y roma, motivos de su empleo. Reparación de los paquetes neurovasculares.

.....
.....
.....
.....

12.8- Maniobras paraimplantarias. Reconstrucción del reborde alveolar. Adaptación de la cresta. Reparación de la cresta. Maniobras previas, simultáneas y posteriores. Razones de su elección y del momento de ejecución. Fundamentos y necesidades. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Limitaciones Técnicas.

.....
.....
.....
.....
.....

.....
12.9- Aplanamiento de las crestas. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

12.10- Dilatación de las crestas por elasticidad y por fractura. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Implantación inmediata o diferida.

.....
.....
.....
.....

12.11- Membranas. Fundamentos biológicos. Empleo previo, simultáneo o post-implantario. Reabsorbibles. No reabsorbibles: simples, armadas, de oro,. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Complicaciones.

.....
.....
.....
.....
.....

12.12- Sustitutos óseos. Hidroxiapatita, fosfato tricálcico, bio glass. Momento de su empleo. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Complicaciones.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

12.13- Injertos óseos. Comerciales. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes. Empleo previo y simultáneo a la implantación.

.....
.....
.....

.....
.....
12.14- Injertos autólogos. Area donante extrabucal: costilla, cresta ilíaca, calota y tibia. Criterios legales. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes.
Areas donantes intrabucales: rama ascendente, trigono retromolar, malar, tuberosidad, sínfisis, reborde alveolar. Indicaciones y contraindicaciones. Ventajas e inconvenientes.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
12.15- Métodos de obtención de los injertos autólogos. Aspiración y filtrado. Fresado y barrido. Curetaje diploico. Sacabocados rotatorio (punch). Sacabocados manual (pinza gubia). Resección con fresa, escoplo y martillo. Mixto. Microfragmentos, virutas, láminas, bloques. Pasta. Aplicación del injerto. Métodos de fijación, inmovilización y contención.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
12.16- Síntesis de los tejidos. Agujas e hilos. Distintas técnicas de sutura. Afrontamiento y aproximación de los labios de la herida. Extensión perióstica. Deslizamiento y transposición del colgajo.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
12.17- Indicaciones posoperatorias. Cuidado de la herida. Control posterior. Retiro de los puntos de sutura.

.....

A) Dibujar dientes remanentes y conformación M-D de la cresta edéntula.

B) Dibujar el corte de la cresta edéntula y espesor V-L a nivel cervical, medio y apical.

Observaciones:

A) Dibujar dientes remanentes y conformación M-D de la cresta edéntula.

B) Dibujar el corte

Observaciones.

13. DESCUBRIMIENTO DEL IMPLANTE (2da. Cirugía)

.....
.....
.....
.....

14. FRACASOS. REIMPLANTACION

.....
.....
.....
.....
.....
.....

15. IMPRESIONES Y MODELOS DEFINITIVOS

Técnica utilizada:

.....
.....
.....
.....

16. RELACIONES INTERMAXILARES. MONTAJE EN ARTICULADOR. Técnica utilizada.

.....
.....
.....
.....

17. ENCERADO DE LA PROTESIS DEFINITIVA. PROVISORIOS

.....
.....
.....

.....

18. ELECCION DE PILARES (Abutments). PRUEBA

.....

.....

.....

.....

.....

19. PRUEBA DE CASQUETES

.....

.....

.....

.....

20. SOLDADURAS

.....

.....

.....

.....

21. ATACHES

.....

.....

.....

.....

22. INSTALACION

.....

.....

.....

.....

23. CONTROL DE LA OCLUSION

ANEXO 2: Planilla para recolección de datos

VARIABLE:.....

Datos de la paciente

Apellido y Nombre:

Edad:DNI:

OBRA SOCIAL: N° de Afiliada:

Domicilio:Localidad:

Teléfono particular:Teléfono Celular:

Otros:

Resumen de Historia Clínica

Antecedentes Ginecológicos: con ciclos.

..... menopausia a los

Antecedentes Familiares de Osteoporosis: Sí - No (tachar lo que no corresponda)

Medicamentos que consume habitualmente:.....

Uso crónico de corticoides : Sí - No (tachar lo que no corresponda)

Salud general:

Salud odontal:

Salud periodontal:

Aporte de Calcio:Fuente:

Aporte de Vitamina D:Fuente:

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Hemograma:..... Eritrosedimentación:.....

Calcio:.....Fósforo:.....

Coagulograma:.....Orina completo:.....

Densitometría

Fecha:.....

Columna:Cuello femoral:Cadera total:

DMO:

Acto quirúrgico

Fecha:

Cantidad de Implantes: Marca:

Longitud:Diámetro:

Zona:

Relleno :.....

Sustitutos óseos:

Complicaciones:

NOTAS:.....
.....
.....

Tiempos en días	Dosajes de Marcadores Bioquímicos		Control Periotest (c)
	Osteocalcina (a)	Dipyr (b)	
0			
120			
365			

ANEXO 3: Instructivo para asesoramiento dietético

Aprovechamiento integral del calcio

ALIMENTOS	Cantidad	mg de calcio
Productos lácteos		
Leche entera	100 cc	109
Leche descremada	100 cc	109
Leche cultivada	100 cc	135
Yogurt natural	100 cc	135
Queso tipo Cottage	100 gr	75 – 120
Queso blando tipo Cuartirolo	100 gr	500 – 600
Queso semi duro tipo Mar del Plata	100 gr	600 – 700
Queso duro tipo Sardo	100 gr	1000 – 1100
Legumbres		
Garbanzos	100 gr	113
Porotos	100 gr	141
Vegetales		
Brócoli cocido	100 gr	156
Espinacas cocidas	100 gr	91
Radicheta	100 gr	138
Achicoria	100 gr	170
Apio	100 gr	118
Berro	100 gr	111
Otros alimentos		
Pescados en general	100 gr	60
Camarones	100 gr	60
Azúcar morena	100 gr	332
Higos secos	100 gr	205
Maní tostado	100 gr	146

Contenido de calcio de algunos alimentos

ALIMENTO	PORCION	CONTENIDO DE CALCIO (mg)
Leche	250 ml (1 taza)	315
Crema	250 ml (1 taza)	301
Queso estacionado	50 g	350
Queso de barra	50 g	254
Queso mozzarella	50 g	269
Yogurt	175 g (3/4 taza)	292
Yogurt bebible	175 g (3/4 taza)	186
Porotos blancos, cocidos	250 ml (1 taza)	170
Espinacas, cocidas	125 ml (1/2 taza)	129
Ricota	60 ml (1/4 taza)	103
Naranja	1 (mediana)	52
Garbanzos	250 ml (1 taza)	84

ANEXO 4: Consentimiento Informado específico para esta investigación



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Odontología
Avda. 51 e/1 y 115 - 1900 La Plata

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En este acto, yo.....DNI:
con domicilio en:Ciudad:
Provincia: TE:
en función del tratamiento implantológico que voy a recibir en el Magíster de
Implantología Oral de la Facultad de Odontología de La Plata por el
Odontólogo:.....
MP:MN:

Declaro que se me ha explicado que el tratamiento que voy a recibir implica
una cirugía odontológica con anestesia local y compromiso óseo, que es de
mayor cuidado en el maxilar superior y en las mujeres.

Asimismo presté mi consentimiento para formar parte del grupo de pacientes
para realizar el trabajo de Investigación "Evaluación de la factibilidad de
marcadores bioquímicos de recambio óseo en el pronóstico a largo plazo de la
oseointegración" a cargo de la Od. Fabiana L. Galán, por lo que tendré que
realizar una Densitometría Ósea y una serie de análisis bioquímicos en sangre y
en orina previos al acto quirúrgico como también controles posteriores de
marcadores óseos en sangre y orina a los seis y doce meses de la fecha de la
cirugía implantológica.

El cumplimiento de estos estudios es condición imprescindible para poder
realizar la prótesis definitiva.

Cuando se me interrogó sobre mi estado de salud, hábitos y comportamiento,
he contestado con la verdad y ha quedado asentado en la Historia Clínica.

Entendí las explicaciones que el odontólogo expresó en forma sencilla y me
comprometo a seguir todas las indicaciones que considere necesarias para la
evolución favorable del tratamiento, como así también, realizar todos los
controles y estudios que se me indiquen.

La confidencialidad de los datos será mantenida dentro de los límites legales.

.....
Firma y aclaración del paciente

.....
Firma y sello del profesional

La Plata, dedel año

ANEXO 5: Protocolo para solicitud de exámenes y medicación

Trabajo de Investigación “Evaluación de la factibilidad de marcadores bioquímicos de recambio óseo en el pronóstico a largo plazo de la oseointegración”

Población: Mujeres de cualquier edad, pre o postmenopáusicas que necesiten implantes en el maxilar superior, con estado de salud general y odontal satisfactorios.

Aporte de Calcio y vitamina D: se deberá asegurar un aporte de 1000 mg diarios de calcio para lo cual se realizará el asesoramiento dietético correspondiente (Consultar tablas).

En cuanto a la vitamina D, se deberá asesorar de la necesidad de exponerse al sol 20 minutos diarios en el rostro y en los brazos.

De ser necesario se realizará un aporte farmacológico complementario (en todos los casos realizar interconsulta con el médico de cabecera). Se sugieren distintas alternativas:

- Complejos de Ca y vitamina D (Citratos de calcio + 400 UI de vitamina D) Nombres comerciales Citramar D 400, Calcimax D 400, Calcio Cit Plus.
- Carbonatos de Ca (500 mg). Nombres comerciales: Calcional, Calcio base Dupomar.
- Vitamina D. Nombre comercial: Raquiferol

Estudios a solicitar antes del acto quirúrgico:

- **Densitometría Ósea:** en el Servicio de Densitometría Ósea del Instituto de la Columna Vertebral, atendido por el Dr. José Luis Mansur y su equipo. Calle 4 N° 1328 e/ 59 y 60. La Plata. TE: 421-5336
- **Análisis de laboratorio** (una semana antes de operar): con ayuno de 8 horas:
 - Hemograma
 - Eritrosedimentación
 - Calcio
 - Fósforo
 - Glucemia
 - Coagulograma
 - Osteocalcina sérica
 - Orina Completa (con la primer orina de la mañana)
 - Desoxipiridinolina urinaria (luego de recolectar la muestra anterior de orina, tomar dos vasos de agua, no desayunar, esperar 2 hs., orinar y juntar)

Laboratorio: Laboratorio de Análisis Bioquímicos GENELAB, a cargo del Dr. Javier Scaglia y su equipo. Calle 54 N° 484 e/4 y 5. La Plata. TE: 423-7729

Repetir Osteocalcina sérica y Desoxipiridinolina urinaria a los 180 y 365 días del acto quirúrgico.

ANEXO 6: Protocolo medicación prequirúrgica

Premedicación orientativa para la cirugía implantológica

Prevención de la infección bacteriana (tener en cuenta en el interrogatorio antecedentes alérgicos).

- Medicación sugerida: Amoxicilina 875 mg (Comprimidos).
- Indicación: 1 comprimido cada 12 hs desde el día previo al acto quirúrgico y por un lapso no menor a 7 días corridos.

Prevención del dolor y la inflamación

- Medicación sugerida: Dexametasona (fosfato + acetato) 1 frasco ampolla.
- Indicaciones: aplicación IM de 1 frasco ampolla de dexametasona el día del acto quirúrgico, aproximadamente 2 hs antes.

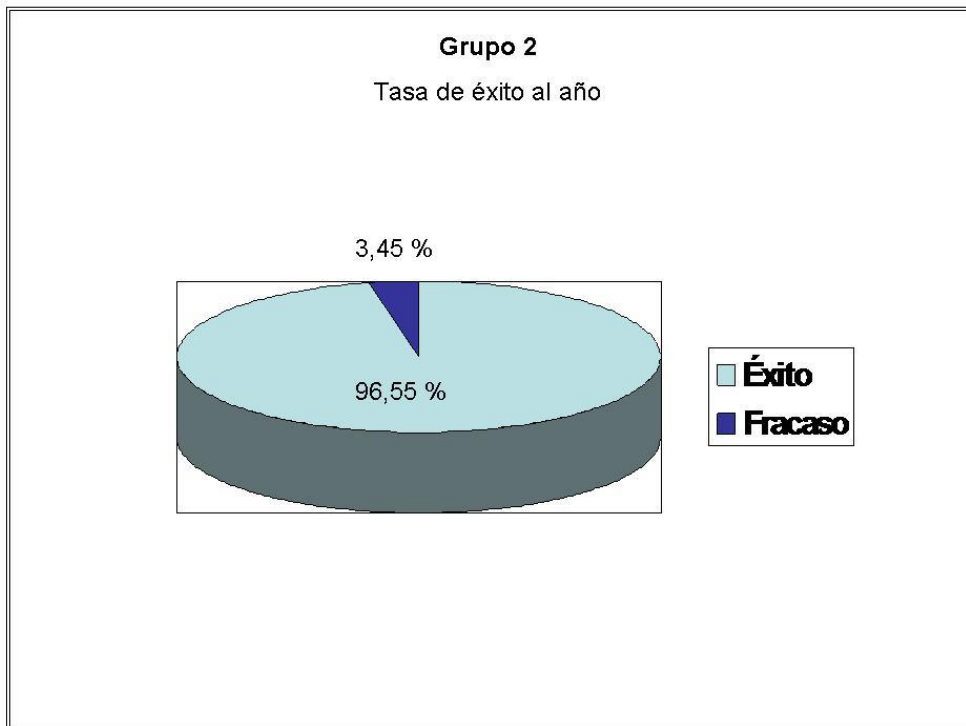
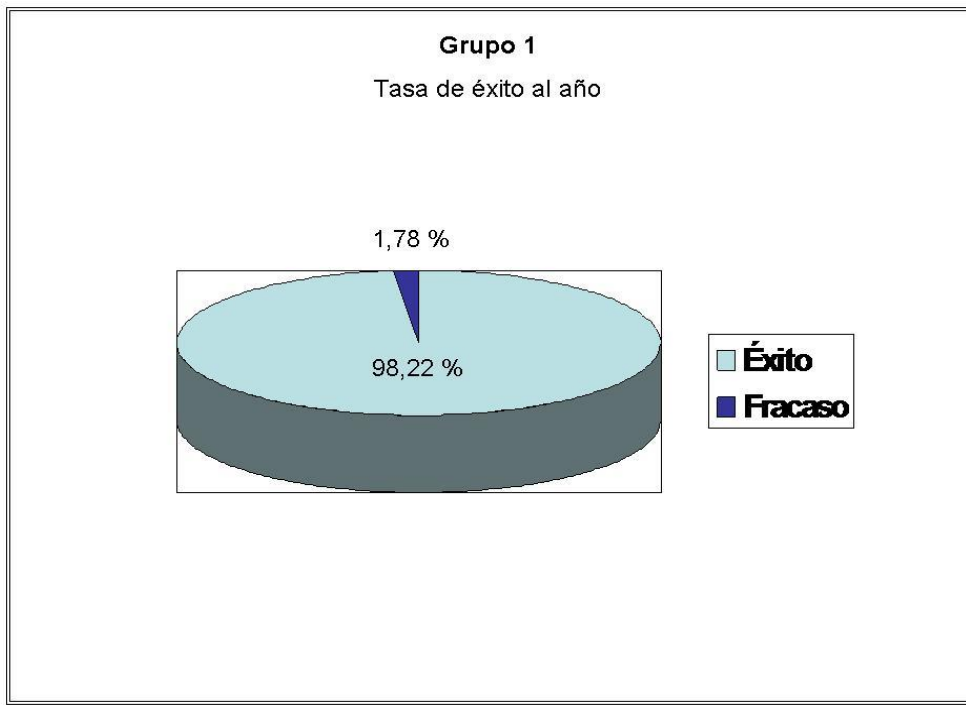
ANEXO 7: Protocolo de cuidados postoperatorios y medicación post quirúrgica

Indicaciones post quirúrgicas para el paciente que ha recibido tratamiento implantológico

- Mantener y presionar la gasa colocada por el cirujano luego de la intervención por el lapso de 1 hora. Si sangra, morder otra gasa estéril 1 hora más.
- Ponerse compresas de hielo extraorales sobre la zona operada por el lapso de 20 minutos con intervalos de otros 20, las primeras 6 horas posteriores a la operación.
- No enjuagarse la boca ni hacerse buches ni salivar, durante las primeras 24 hs.
- No tomar mate ni líquidos con bombilla.
- No realizar esfuerzos físicos.
- Si se recuesta, colocar 2 almohadas para mantener la cabeza sobreelevada.
- Dieta blanda y tibia, sin picantes ni irritantes, sin arroz ni pequeños alimentos que puedan introducirse en la herida y provocar infección.
- Medicación:(se sugiere continuar con el antibiótico indicado en la premedicación, indicar un analgésico antiinflamatorio no esteroide –flurbiprofeno, ibuprofeno o similar- y antisepsia muy delicada con clorhexidine + xilitol).
- Concurrir al primer control a las 24 hs.
- Ante cualquier duda consulte con el Od. al TE:

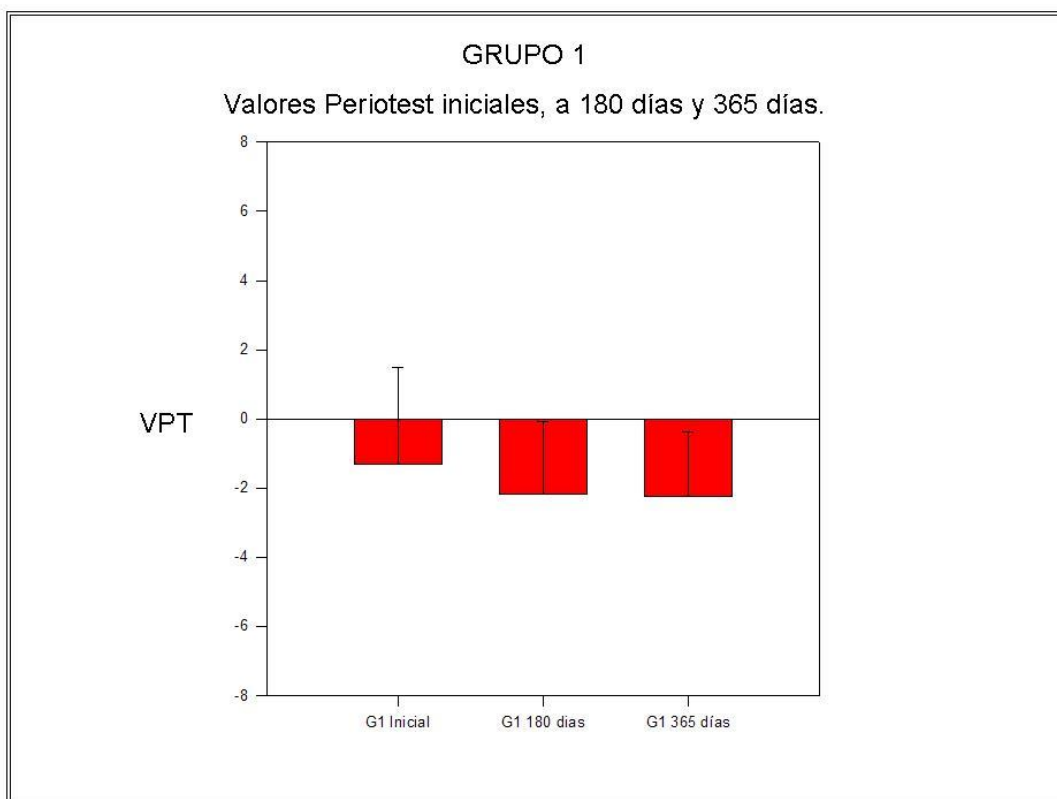
VII. RESULTADOS

- ✓ La tasa de éxito de los implantes a un año fue para el **grupo 1** (premenopáusicas) del 98,22% y para el **grupo 2** (postmenopáusicas) del 96,55%



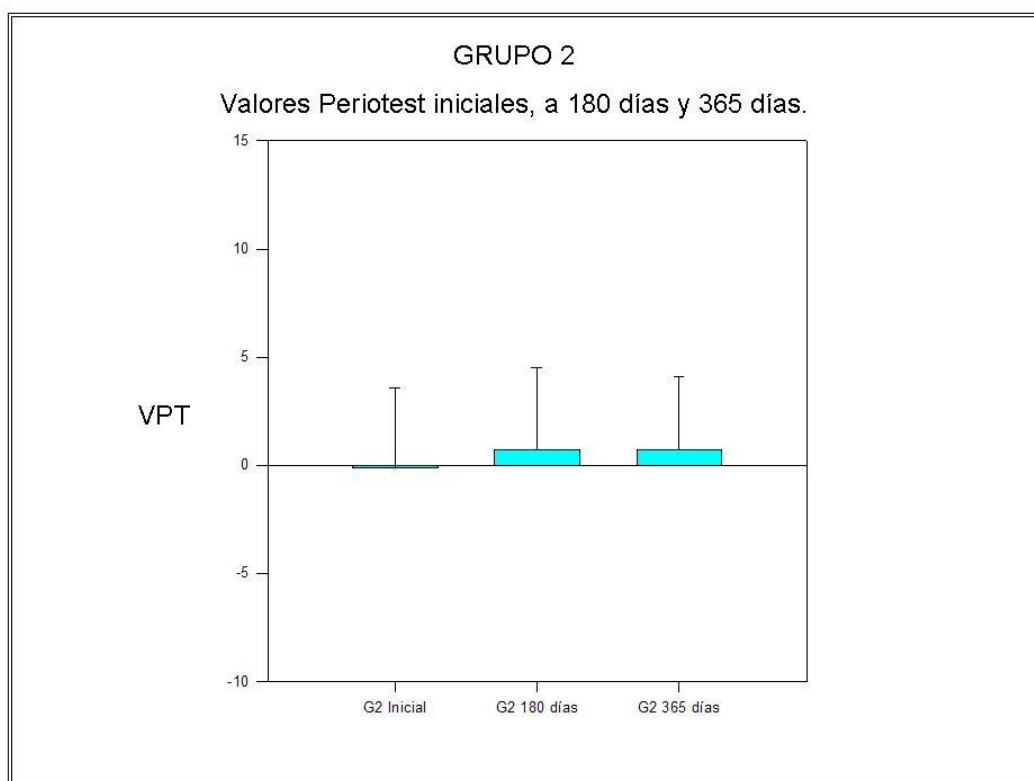
✓ Los valores de fijación Periotest (VPT) fueron para el **grupo 1**: -1,304 (2,789 DS) iniciales; -2,182 (2,1 DS) a los 180 días y - 2,245 (1,86 DS) a los 365 días.

GRUPO 1							
<i>Valores Periotest iniciales, a 180 días y 365 días</i>							
Tiempo	N	Media	DS	Rango	Max	Min	Mediana
Inicial	56	-1,304	2,789	13,000	6,000	-7,000	-2,000
180 días	56	-2,182	2,100	10,000	3,000	-7,000	-2,000
365 días	56	-2,245	1,860	8,000	3,000	-5,000	-3,000

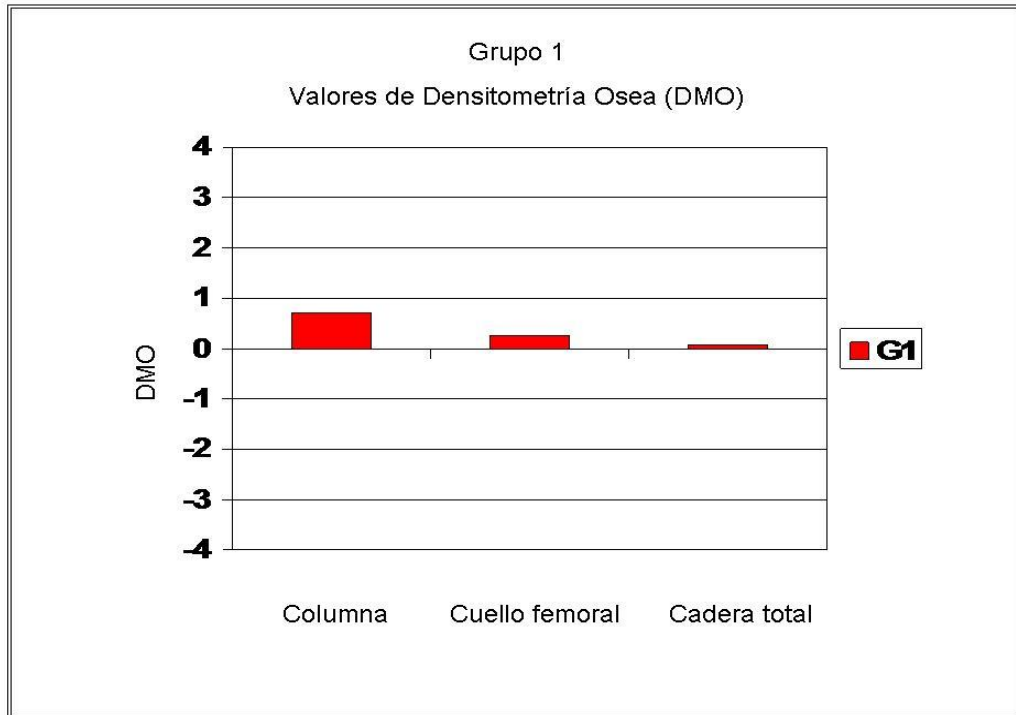


✓ Los valores de fijación Periotest (VPT) fueron para el **grupo 2**: -0,123 (3,679 DS) iniciales; 0,707 (3,774 DS) a los 180 días y 0,714 (3,356 DS) a los 365 días.

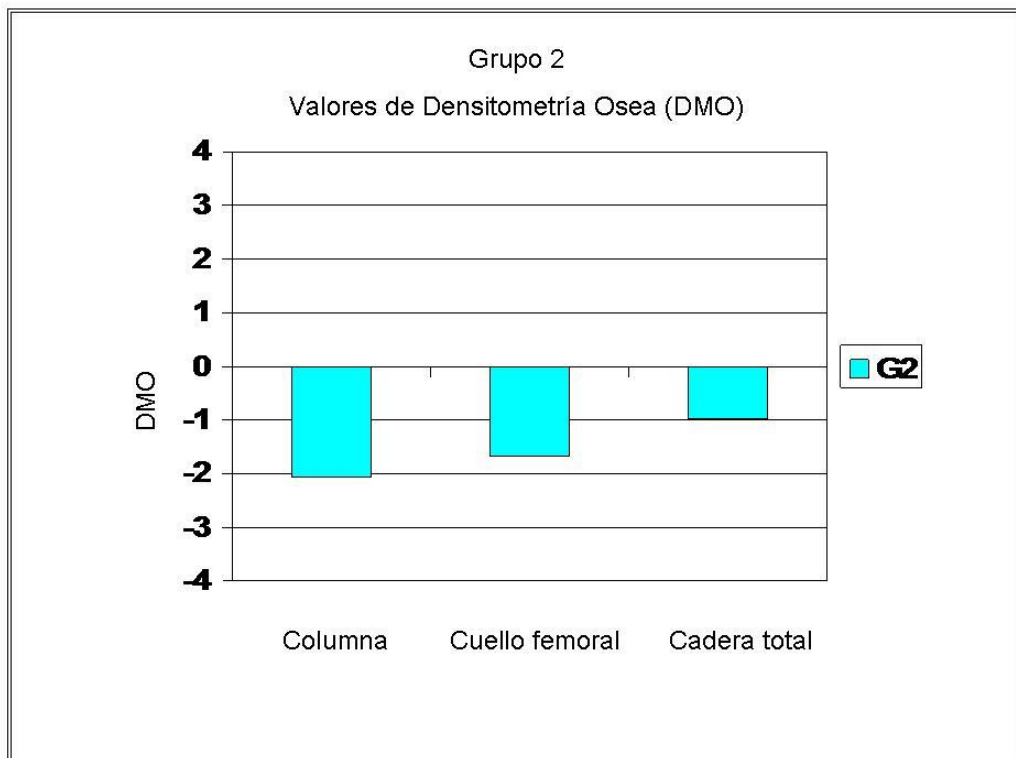
GRUPO 2							
<i>Valores Periotest iniciales, a 180 días y 365 días</i>							
Tiempo	N	Media	DS	Rango	Max	Min	Mediana
Inicial	58	-1,123	3,679	17,000	11,000	-6,000	0,000
180 días	58	0,707	3,774	18,000	13,000	-5,000	0,000
365 días	58	0,714	3,356	16,000	11,000	-5,000	0,000



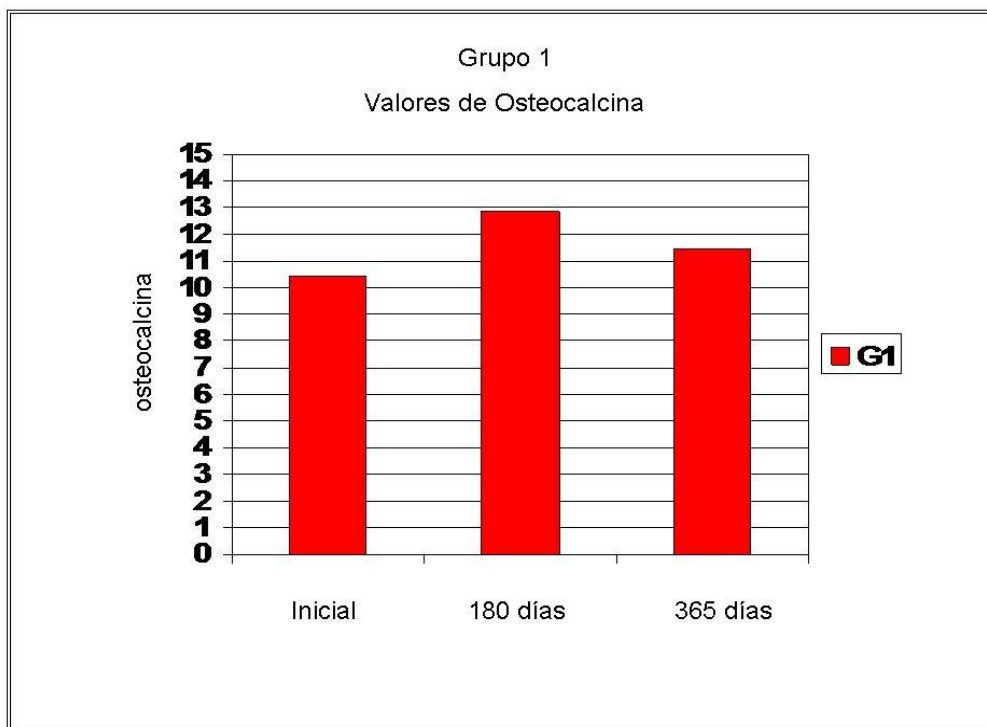
- ✓ Los valores de DMO en T-Score fueron para el **grupo 1** de 0,718 (0,864 DS) en columna lumbar; 0,251 (1,042 DS) en cuello femoral y de 0,075 (0,673 DS) en cadera total.



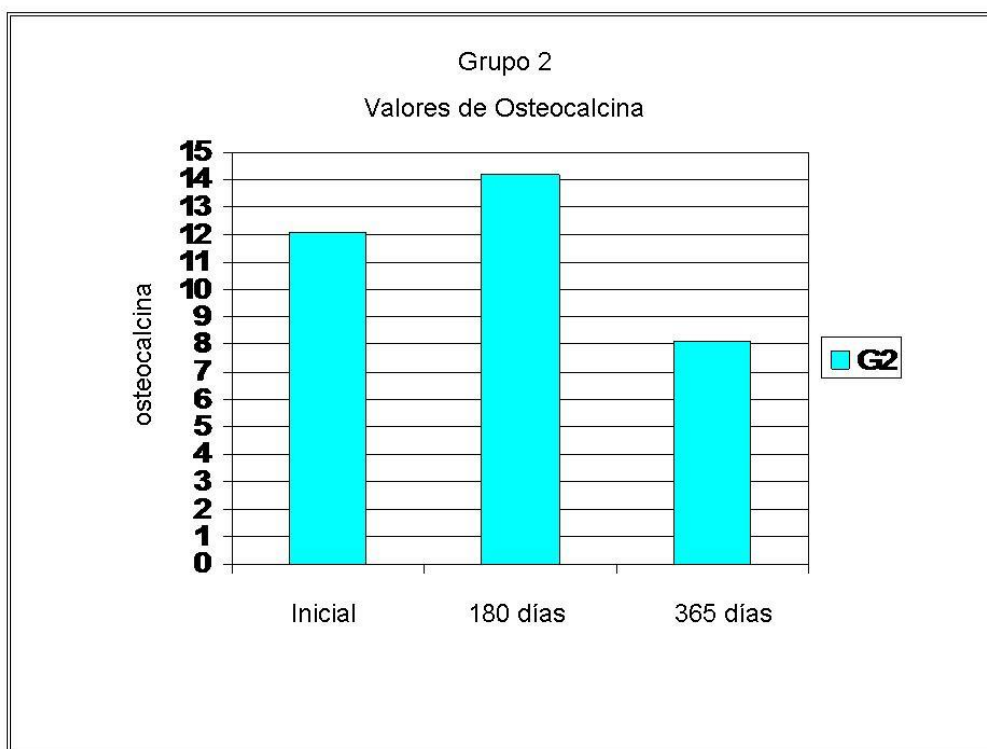
- ✓ Los valores de DMO en T-Score para el **grupo 2** fueron de: -2,07 (1,076 DS) en columna lumbar; -1,673 (0,878 DS) en cuello femoral y de -0,985 (0,887 DS) en cadera total.



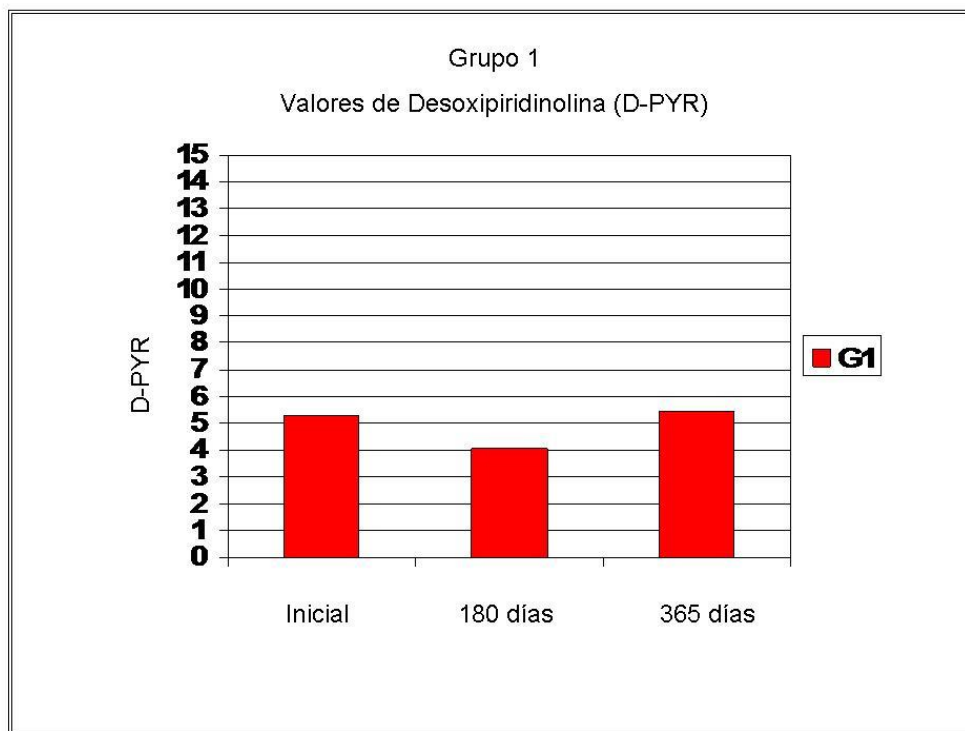
- ✓ Los valores de osteocalcina fueron para el **grupo 1**: 10,423 (8,801 DS) iniciales; 12,858 (6,485 DS) a los 180 días y 11,463 (5,57 DS) a los 365 días.



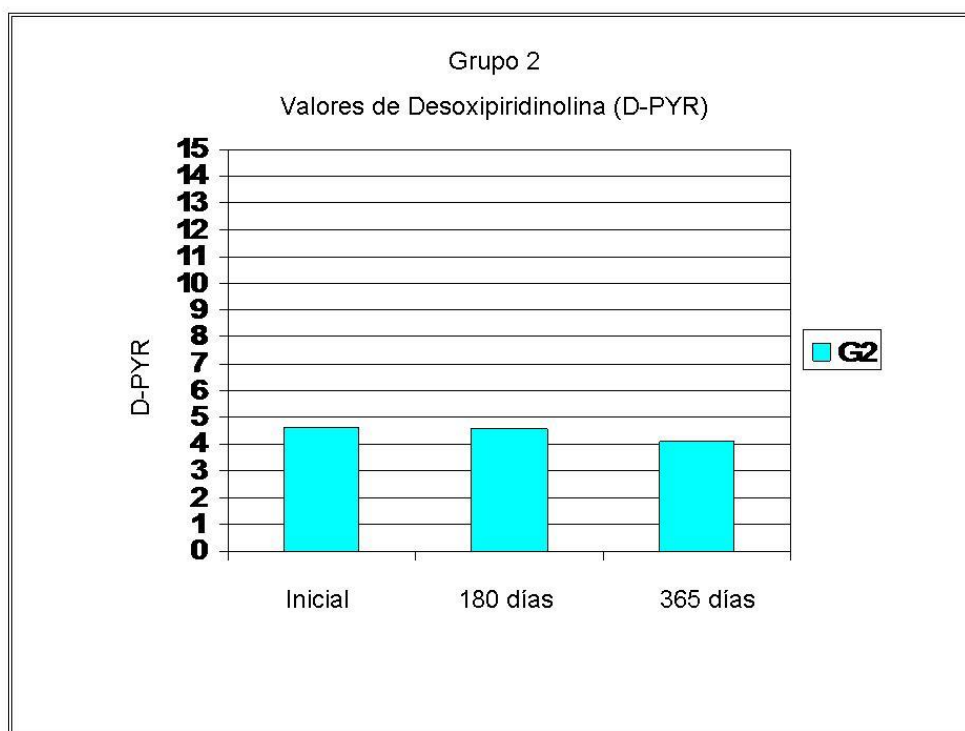
- ✓ Los valores de osteocalcina fueron para el **grupo 2**: 12,071 (11,18 DS) iniciales; 14,195 (8,04 DS) a los 180 días; 8,085 (4,167 DS) a los 365 días.



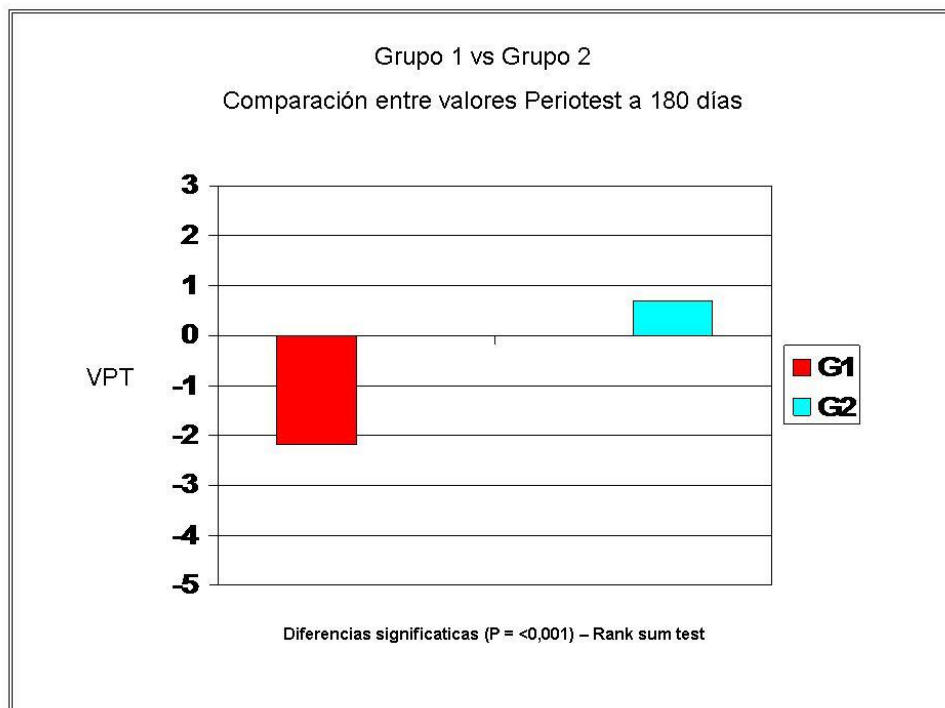
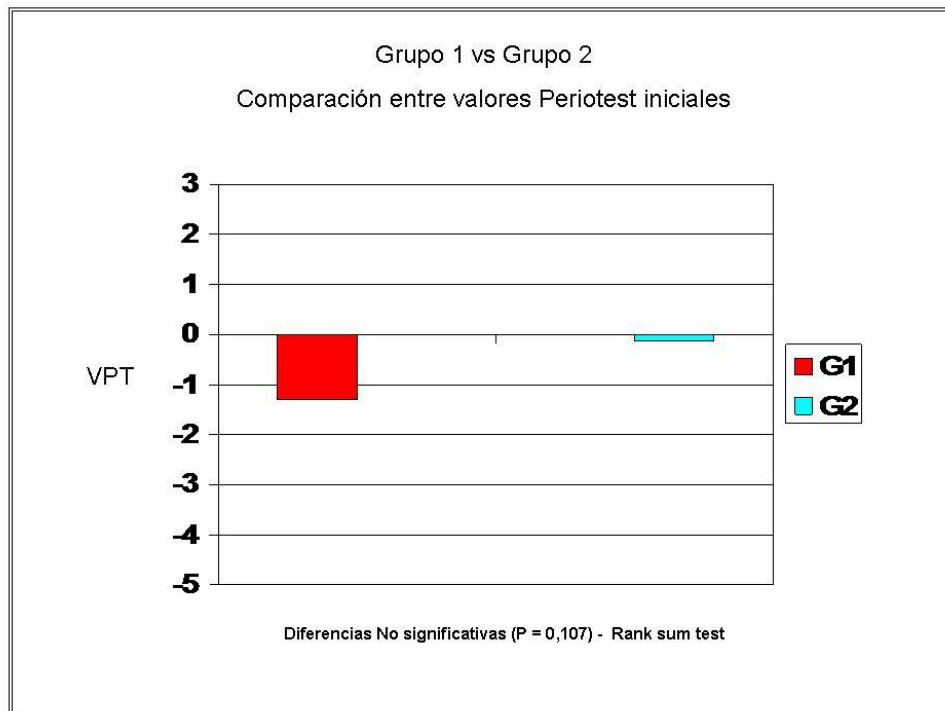
✓ Los valores de D-PYR fueron para el **grupo 1**: 5,297 (2,266 DS) iniciales; 4,064 (2,712 DS) a los 180 días y 5,449 (3,743 DS) a los 365 días

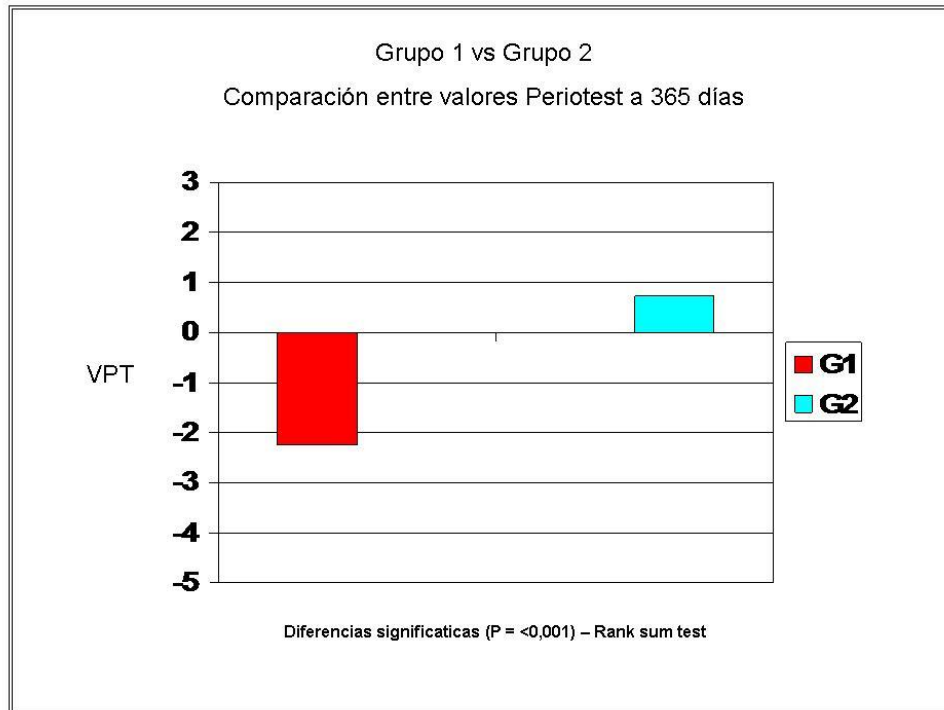


✓ Los valores de D-PYR fueron para el **grupo 2**: 4,595 (2,005 DS) iniciales; 4,581 (2,11 DS) a los 180 días; 4,086 (1,68 DS) a los 365 días.

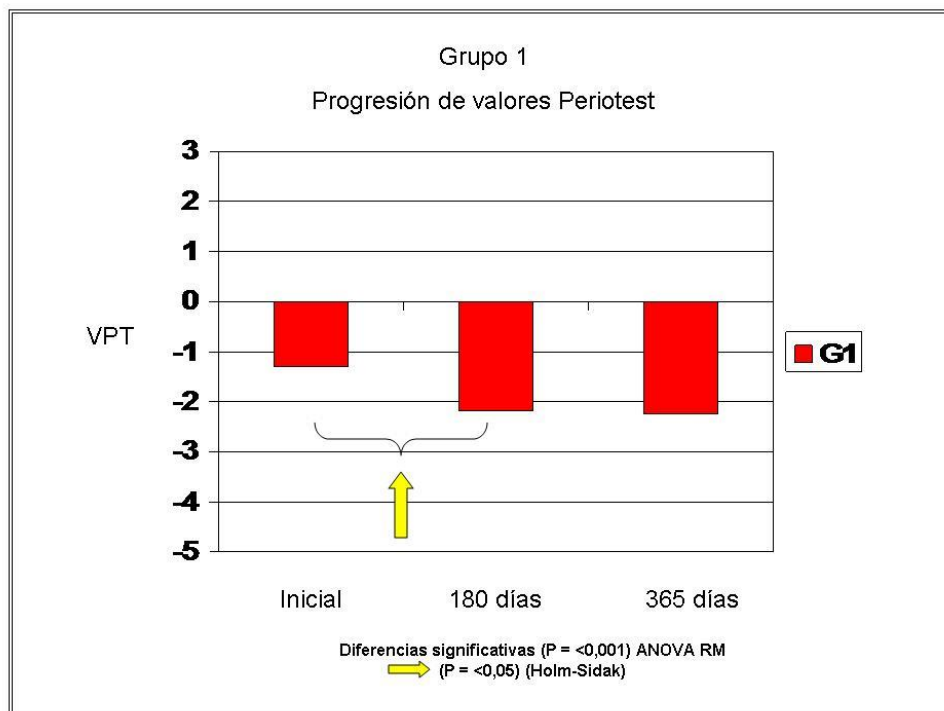


- ✓ La comparación entre ambos grupos de los VPT indica que no hay diferencias estadísticamente significativas a día 0, sin embargo, sí se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a los 180 y 365 días, a favor del **grupo 1** (es decir, **grupo 1** dió mejores resultados). En ambos casos p fue < 0,001 medido por Rank Sum Test.

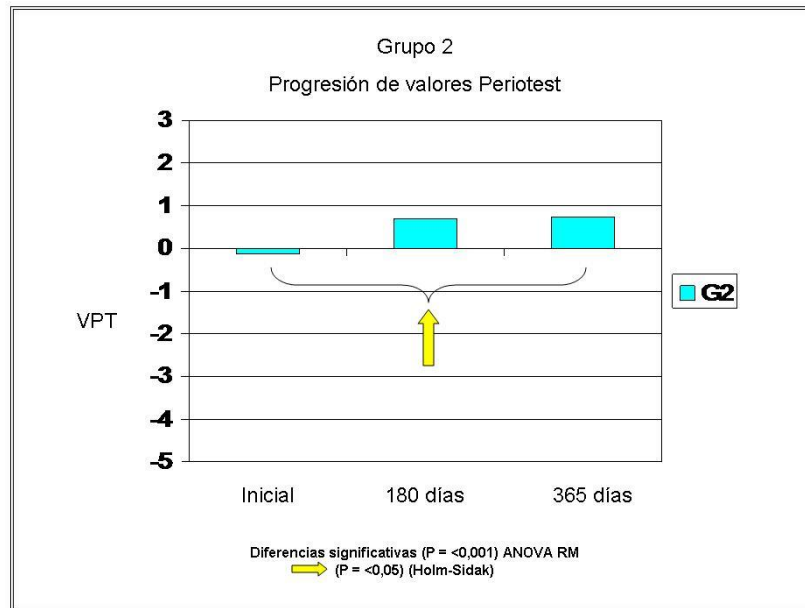




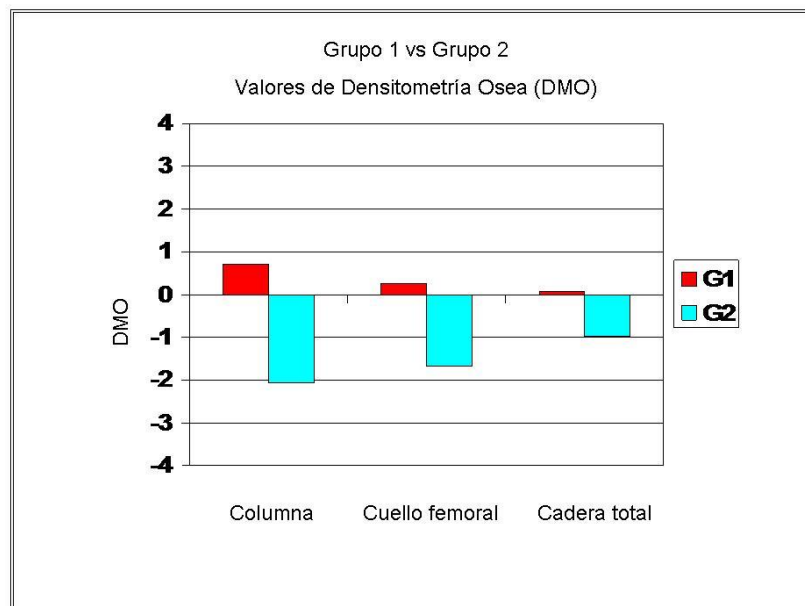
✓ La progresión dentro de cada grupo de VPT medida por Análisis de varianza para mediciones repetidas (ANOVA RM) muestra un mejoramiento en el **grupo 1** con diferencias significativas ($p < 0,001$). El **grupo 1** mejora a los 180 días y luego se mantiene.



- ✓ La progresión dentro de cada grupo de VPT medida por Análisis de varianza para mediciones repetidas (ANOVA RM) muestra un empeoramiento para el **grupo 2** también con diferencias significativas ($p < 0,001$). El **grupo 2** empeora a los 180 días y 365 días



- ✓ La comparación de **DMO** entre grupos muestra diferencias estadísticamente significativas en favor del **grupo 1** con valores de T-Score $\bar{x} = 0,718$ - $Me=0,9$ en columna lumbar; $\bar{x} = 0,251$ - $Me=0,3$ en cuello femoral y $\bar{x} = 0,075$ - $Me= 0,2$ en cadera total y dentro del **grupo 2**, diferencias entre los valores de T- Score siendo columna lumbar el que dió resultados más bajos: ($\bar{x} = -2,07$ - $Me= - 2,2$) y en orden decreciente cuello femoral ($\bar{x} = - 1,673$ - $Me= - 1,9$) y cadera total ($\bar{x} = - 0,985$ - $Me = - 1,42$)



- ✓ La comparación de la **osteocalcina** entre grupos no muestra diferencias estadísticamente significativas.
- ✓ La comparación de **D-PYR** entre grupos, tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las **correlaciones**: se encontraron diferencias significativas entre **VPT** a los 365 días de **grupo 2** con la **DMO** de columna lumbar tanto con Regresión lineal múltiple, como con correlación de Pearson (coef = - 0,497 y p= 0,0257) y correlación de Pearson significativa entre VPT a los 365 días del **grupo 2** con DMO de cadera total (coef= -0,61 y p= 0,0158)

	Columna	Cuello Femoral	Cadera Total
Coefficiente de correlación	-0,497	-0,126	-0,610
Valor de P	0,0257	0,654	0,0158
	SIG	NS	SIG

Correlación inversa. Cuando DMO disminuye VPT aumenta
Test de Correlación de Pearson

Esto sugiere que la DMO de columna con su mayor contenido en hueso trabecular y de cadera total con otro tanto, pueden anticipar el comportamiento metabólico del maxilar superior, tan rico en esa arquitectura ósea, a los 365 días, cuando ya está consolidada la oseointegración y las células óseas trabajan para lograr una remodelación ósea estabilizadora.

- ✓ En cuanto a las **correlaciones** de ambos grupos entre **VPT** y **marcadores bioquímicos**, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **grupo 1**. Con regresión lineal múltiple hay una relación directa entre aumento de valores de **osteocalcina** y aumento de valores de **VPT** a los 180 y 365 días y la

misma relación directa por correlación de Pearson (a los 180 días y a los 365 días), entre aumento de valores de osteocalcina y aumento de valores de VPT; y se pudo observar que en el fracaso de la oseointegración o en los peores valores VPT en el **grupo 1 y 2**, los valores de osteocalcina fueron mayores a 14,4 ng/ml.

- ✓ Con respecto a la **D-PYR**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Lo que sí se pudo observar es que los peores valores de VPT se relacionaron con valores de D-PYR mayores a 7nmol D-PYR/nmol creatinina a los 6 meses y el fracaso de la oseointegración con valores de D-PYR de 11,1 nmol D-PYR/nmol creatinina, también a los 6 meses en el grupo 1. Por lo tanto, podríamos proponer la utilización de estos valores de referencia, no como un elemento absoluto, pero sí como un dato adicional muy importante en la evaluación previa a la colocación de implantes y el seguimiento a largo plazo de los mismos para obtener la perpetuación de la estabilidad secundaria.

VIII. DISCUSIÓN

En este capítulo comentaré las discusiones y consideraciones específicas sobre los resultados obtenidos en el presente estudio y en otros estudios actuales relacionados con el tema.

1) Tasa de éxito de los implantes en el maxilar superior para ambos grupos.

Los resultados muestran que el porcentaje de **éxito disminuye** en el **grupo 2**, postmenopáusico, lo cual podría tener una explicación metabólica. El hueso trabecular que predomina en el maxilar superior, se remodela entre dos y cuatro veces más que el hueso compacto debido a su mayor superficie metabólica. En condiciones normales (pre menopausia) esto no representaría un problema, pero en la menopausia, debido a la disminución del nivel de estrógenos, se produce un desbalance en los procesos normales de reabsorción-neoformación, siendo el primero mayor que el segundo; asimismo el hipoestrogenismo actúa sobre la PTH que aumenta la reabsorción por un aumento de la sensibilidad del hueso a la misma u otros agentes inductores de la resorción ósea como las citocinas (IL-6, TNF α , M-CSF) y a su vez su privación, disminuye la producción de osteoprotegerina, favoreciendo la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

De esta forma en la postmenopausia y en maxilar superior el hipoestrogenismo afecta el porcentaje de éxito debido a su mayor actividad metabólica.

▸ August y col²⁸⁴, en un estudio clínico evaluaron la influencia de los estrógenos en la oseointegración. Observaron mayor cantidad de fracasos en las mujeres postmenopáusicas en el maxilar superior, pero no encontraron diferencias en la mandíbula con respecto a los controles.

▸ Duarte y col²⁸⁵ en un estudio en animales utilizaron 30 ratas (15 ovariectomizadas y 15 cirugía placebo) y les colocaron implantes. A los 60 días realizaron histologías para ver el contacto de hueso con el implante y la densidad. Observaron diferencias entre ambos grupos en la zona de hueso esponjoso, pero no observaron diferencias en las zonas de hueso cortical.

▸ Asimismo se encontraron muchos otros artículos que relacionaron deficiencia de estrógenos como el de Borsari V y col²⁸⁶ que evaluaron en ovejas jóvenes, ancianas y ovariectomizadas la oseointegración de implantes. Estudiaron el hueso cortical y el trabecular de 5 ovejas jóvenes, 5 ancianas y 5 ovariectomizadas que recibieron implantes de titanio, la caracterización del hueso se hizo por biopsias, mostrando una progresiva rarefacción del hueso trabecular en animales ancianos y ovariectomizados cuando fueron comparados con los jóvenes.

▸ Fujimoto T y col²⁸⁷ en un estudio en conejos estudiaron los efectos de la osteoporosis inducida por estrógenos sobre la oseointegración de implantes de titanio. 12 conejos de 8 semanas de edad fueron divididos en 2 grupos uno tratado con prednisolona (P) y otro control (C). En cada oveja fueron colocados 2 implantes uno en la mandíbula y otro en la metáfisis tibial. Tres meses más tarde fueron

sacrificados. La densidad ósea del fémur y el torque de remoción de los implantes ubicado en la tibia fueron significativamente más bajos en el grupo P que en el grupo C, además hubo correlaciones significativas entre la densidad ósea del fémur y el torque de remoción de los implantes ubicados en la tibia. No hubo diferencias significativas ni correlaciones con los mismos parámetros en la mandíbula. Estos resultados sugieren que la administración de estrógenos podría tener menor efecto sobre la oseointegración de los implantes en la mandíbula que en el hueso esquelético.

▸ Otros como Sakakura y cols²⁸⁸ (2006) que evaluaron la densidad ósea alrededor de los implantes de titanio integrados después de la ovariectomía en ratas y encontraron una disminución de la densidad ósea radiográfica en las regiones trabeculares del hueso alrededor de los implantes ubicados en ratas ovariectomizadas 8 semanas antes.

▸ Yamazaki M y cols²⁸⁹ en un estudio para investigar las reacciones del tejido óseo después de ubicar implantes en la tibia de ratas osteopénicas, obtuvieron en el área de hueso cortical solamente una ligera diferencia en el contacto óseo/implante observado hasta 28 días después de la implantación. Sin embargo la ovariectomía afectó el contacto óseo a los 56 días de la implantación y el porcentaje de contacto óseo en el área trabecular y la masa ósea relativa alrededor de los implantes fue significativamente más baja en el grupo ovariectomizado.

▸ Asimismo hay infinidad de investigaciones experimentales y revisiones en Pubmed (período 1997-2007) que mencionan con mayor o menor profundidad a la osteopenia y la osteoporosis postmenopáusica o inducida por medicamentos o cirugías como un factor de riesgo para el éxito de la oseointegración de implantes dentales.²⁹⁰⁻²⁹¹⁻²⁹²⁻²⁹³⁻²⁹⁴⁻²⁹⁵⁻²⁹⁶⁻²⁹⁷⁻²⁹⁸

2) Grado de fijación del implante

En cuanto al grado de fijación del implante (oseointegración) medida con Periotest, se notó un aumento con el tiempo en el **grupo 1** y un empeoramiento en el **grupo 2** lo que reforzaría la idea de que la alteración metabólica interfiere en la respuesta osteogénica del tejido de cicatrización alrededor del implante, dando como resultado un tejido con menor calidad ósea y menor capacidad de respuesta a las cargas deformantes. Las células de la línea osteogénica (células del estroma, osteoblastos, osteocitos y células de revestimiento) constituyen una red citoplasmática continua que desde los osteocitos se extiende hasta las células endoteliales de los capilares hemáticos. Además estas células están en conexión con los osteoblastos o con las células de revestimiento del hueso, en relación con el grado de deposición o, respectivamente con el estado de reposo del tejido. Estas conexiones son en parte realizadas por gap-junction que permiten la transmisión directa de moléculas y también, de señales eléctricas entre las células para la modulación de su actividad.

Las células de la línea osteogénica, por lo tanto, instauran un sincitio funcional, gracias al cual las señales de naturaleza eléctrica o biomolecular son propagadas. La transmisión de señales es ejercida por dos mecanismos complementarios: la propagación por contacto (Wiring Transmission) por medio del sistema gap-junction

y la propagación por difusión de biomoléculas (Volumen-Transmission) como las hormonas, citoquinas y factores de crecimiento provenientes de los fluidos intersticiales que difunden a través de la red laguno-canalicular. La transmisión por difusión corresponde a la vía endócrina, parácrina y autócrina por medio de la cual las biomoléculas regulatorias tienen forma de alcanzar a las células del hueso. La transmisión por contacto participa en la modulación local de las células óseas en relación a cargas de naturaleza mecánica. La posición de los elementos celulares del sincitio pareciera estar de acuerdo a la dirección del flujo de transmisión. Los osteocitos que residen en la matriz ósea son los primeros en percibir las deformaciones inducidas por las cargas mecánicas. En la parte opuesta, las células del estroma, en estrecha relación con los capilares, son activadas por estímulos de naturaleza hormonal, propagados mediante el torrente hemático. Los osteocitos, los osteoblastos y las células del estroma (elementos que constituyen el sincitio funcional) pertenecen a la misma línea osteogénica y representan el blanco celular sobre el que actúan las influencias sistémicas. Todas estas células poseen los receptores tanto para la parathormona como para los estrógenos.

La inferencia contemporánea de los estímulos mecánicos y de los humorales sobre las actividades de las células, permite un mejor o peor control en la activación y modulación de las actividades osteoclásticas y osteoblásticas según se trate de un individuo en salud o con osteopenia u osteoporosis.

▸ Marco F y cols²⁹² en una publicación de Revisión en el año 2005 relatan con lujo de detalles la osteogénesis periimplante en salud y osteoporosis desde la biología ósea y concluyen que el metabolismo y las condiciones morfológicas en la osteoporosis senil y postmenopáusica no son favorables para la estabilidad primaria, fijación biológica y oseointegración final.

▸ Sachse A y cols²⁹⁹ en un estudio en ovejas ancianas sostuvieron que la oseointegración de implantes en organismos añosos puede estar severamente comprometida debido a la reducción de la capacidad de reparación ósea, a la disminución de células precursoras para la formación de hueso nuevo o a la osteoporosis. Reportaron el éxito de la curación de implantes en un nuevo modelo de ovejas añosas en presencia de una proteína morfogenética ósea 2 no glicosilada (BMP-2). Para ello utilizaron dos grupos de ovejas con signos radiológicos e histológicos de osteoporosis; a un grupo le colocaron implantes de titanio con hidroxiapatita y al otro implantes recubiertos por BMP-2. Para ambos esperaron 20 semanas para oseointegrar. El grupo control solamente integró en el hueso cortical y fue encontrada poca formación ósea nueva, sin la preexistencia de hueso trabecular o cavidades medulares. Un tejido medular grasoso fue parcialmente reemplazado por un tejido conectivo inespecífico. En contraste con el otro grupo de implantes con BMP-2 que formó un hueso inicialmente trabecular y reemplazado por cortical después de 20 semanas con el nuevo hueso orientado hacia el cilindro y un 50% de mayor estabilidad mecánica.

▸ Séller JC y cols²⁹⁴ estudiaron 40 conejas divididas en 4 grupos de 10. 3 grupos de animales recibieron diariamente inyecciones de glucocorticoides por 8 semanas para inducir condiciones de osteoporosis, simultáneamente a ello o bien después, fueron ubicados los implantes. Las inyecciones de glucocorticoides dieron adelgazamiento de la cortical, formas de trabecular irregular y deficiente formación y mineralización de matriz extracelular. Aunque la fuerza de la interfaz aparentemente

no fue afectada en este limitado ejemplo, la disminución del contacto hueso - implante observada en animales con OP fue estadísticamente significativa con respecto al grupo control. Concluyendo, las condiciones de OP afectan las características de la oseointegración de implantes, pero la estabilidad biomecánica a largo plazo bajo las fuerzas de la masticación es todavía desconocida.

▸ Fini M y cols³⁰⁰ colocaron implantes de titanio (Ti₆Al₄) y dos tipos de material cerámico (RKKP y AP40) en ratas sanas y osteopénicas. Después de dos meses fue realizado un análisis histomorfométrico para calcular el índice de afinidad. Además fueron cultivados los osteoblastos del hueso normal y del osteopénico en relación con los biomateriales y fueron evaluados in vitro. En el hueso normal la tasa de oseointegración fue similar para todos los materiales testeados, mientras que en el hueso osteopénico AP40 no oseointegró. In vitro, no se observaron diferencias para todos los biomateriales cuando cultivaron en células derivadas de hueso normal mientras que en las células derivadas de hueso osteopénico hubo diferencias significativas en algunos de los parámetros testeados.

▸ Colmanetti A y col³⁰¹ en un estudio en la tibia de conejas estudiaron la neoformación ósea en injertos de polivinilpirrolidona (PVP). Los animales fueron sometidos a cirugía de ooforectomía para inducir osteopenia y fueron analizados densitométricamente al inicio de los test y a los siete meses. Durante las 16 semanas de oseointegración los animales fueron sometidos a inyecciones de marcadores óseos en intervalos semanales por 4 semanas cada uno, enseguida fueron sacrificados posteriormente al tercer análisis densitométrico para la evaluación histológica del material. Fue observada la presencia de formaciones osteoides y tejido óseo mineralizado envolviendo el injerto, inclusive en la región medular, pero en menor cantidad en los animales osteopénicos; lo que indica una buena cualidad osteoconductor del PVP y una eficacia de no inducción de la osteopenia por la menor cantidad de material óseo encontrado. En el material sin injerto, se observó un tejido más desorganizado en el grupo ooforectomizado.

3) Marcadores de recambio óseo.

En cuanto a los marcadores de recambio óseo, el que ofrece mayor variación en el tiempo es la **osteocalcina** mostrando con respecto al valor inicial, un aumento a los 180 y 365 días para el **grupo 1** y un aumento a los 180 días para el **grupo 2** que luego desciende levemente a los 365 días por debajo del valor inicial. Esto podría explicarse ya que la osteocalcina no solo mide la formación (cuando los procesos están desacoplados como en el caso de la osteoporosis) sino también el recambio óseo cuando los procesos están acoplados (remodelación ósea).

A partir de la sexta semana, se suceden cambios histológicos en el hueso inmaduro recientemente formado. Sobre esa estructura comienza a depositarse hueso maduro con menor número de células, organización de trama colágena y aumento del grado de calcificación. No hay acción osteoclástica-osteoblástica acoplada, sino una “modelación” del hueso inmaduro para darle mayor consistencia y un entramado colágeno mejor preparado para cargas biomecánicas.

Durante este proceso conviven hueso inmaduro y maduro hasta que se completa la maduración del conjunto.

Esto se logra hacia los 120 días en el maxilar inferior y a los 180 días en el maxilar superior debido a su mayor contenido de hueso trabecular areolar, dando como resultado un tejido óseo maduro alrededor de las espiras o superficie del implante.

Clínicamente indica el logro de la oseointegración, la que desde el punto de vista biológico está representada por la formación de un tejido óseo periimplantario que resultó de la suma de dos procesos: el de osificación que dió origen al hueso inmaduro o reticular y el de maduración que formó tejido óseo maduro. Entonces alrededor del implante hubo un aumento de masa ósea.⁴⁰

Recién después de la conexión con la función a través de la carga intermedia comienza la remodelación ósea, o sea la actuación del ciclo osteoblasto-osteoclasto, proceso que no aumenta la masa ósea perimplantaria sino que mejora la calidad de sus componentes. Por acción de los conos de reabsorción o unidades remodeladoras, de hueso otorgándole al hueso una mejor calidad en relación con las fuerzas que reciba.

Esto explicaría el **aumento** en el **valor de la osteocalcina a los 180 días** en ambos grupos, que luego va descendiendo haciéndose menor que el valor inicial en el **grupo 2** (postmenopáusicas con osteoporosis), mientras que en el **grupo 1** (premenopáusicas) se mantiene por encima del inicial ya que el hueso es metabólicamente más activo y responde mejor ante las cargas.

▸ Se ha encontrado un solo trabajo clínico de Moheng P y Feryn JM (2005)³⁰² para evaluar biomarcadores urinarios de formación y reabsorción como factores predictivos del fracaso de los implantes orales. A 93 pacientes entre 18 y 85 años con indicación de implantes se les hizo un estudio prospectivo a dos años, todos recibieron implantes de distintas marcas cilíndricos o atornillados. Fue medida osteocalcina sérica, piridinolina y desoxipiridinolina urinaria siendo medidos juntos con la densidad ósea y la colocación del implante. El punto a estudiar fue el implante fracasado y los factores relacionados con esto fueron analizados usando modelos de regresión múltiple para considerar los efectos dentro de los pacientes. De los 93, 61% eran mujeres, 16% fumadores y del porcentaje total de 266 implantes ubicados y analizados con un porcentaje de 3,1 implantes por paciente. 11 y 15% de localizaciones eran en densidad 1 y 4 respectivamente según Misch. Al año, el 95,5% de los implantes no habían sido removidos. Un año más tarde ninguno fracasó. En análisis univariable y multivariable, osteocalcina, piridinolina y desoxipiridinolina no fueron predictores significativos del fracaso en este estudio.

▸ Hay otros estudios como el de Reinhardt RA y cols³⁰³ que utilizan la osteocalcina para el análisis del recambio óseo en relación a la curación de defectos alveolares óseos con el objetivo de designar un test de marcador bioquímico que se correlacione con incremento de la densidad ósea en la curación de un implante adyacente. Hicieron un estudio piloto en 10 sujetos a quienes, a través de una cánula insertada dentro de la cresta alveolar, les hicieron lavajes con solución salina de fosfato –buffer estéril encima del periostio y la superficie trabecular siendo luego recogida. Se rebatieron colgajos quirúrgicos y se removieron 5 mm de hueso del centro del lugar de los lavajes tomándose radiografías estandarizadas. Los sitios se dejaron cicatrizar por 12 semanas y fueron repetidas las radiografías. El líquido de los lavajes fue recogido también después de 2 y 12 semanas y fue analizado mediante marcadores de recambio óseo: Osteocalcina (OC) por radioinmunoensayo, C- telopéptido terminal de colágeno tipo I (ICTP) por Elisa, y Albúmina sérica. Los

cambios en la densidad ósea durante la curación fueron determinados por DEXA. Los resultados fueron valores de OC/ALB y ICTP/ALB más altos para los lavajes trabeculares que para los periostales, comparados con los iniciales; y valores de OC/ALB y ICTP/ALB del trabecular inversamente correlacionados con el incremento de la densidad ósea del centro de los defectos. Por lo tanto se concluye que los marcadores bioquímicos de recambio óseo en esos casos pueden predecir el incremento de la densidad ósea alrededor de los implantes dentales.

▸ Murata M y cols³⁰⁴ en un estudio sobre el fluido crevicular periimplante (PICF) de pacientes con periimplantitis analizaron los niveles de osteocalcina, deoxipiridinolina e interleukina-1 β como marcadores del metabolismo óseo. Fue tomada una muestra del PICF del total de 34 implantes de titanio de 16 pacientes, 9 mujeres (entre 40 y 62 años) y 7 hombres (entre 36-66 años). Los implantes habían estado ubicados por un período de 9 -112 meses desde la carga. Estos sitios fueron categorizados como 6 periimplantitis, 8 peri-implanto mucositis y 20 implantes en salud. El volumen de PICF de los sitios con periimplantitis fue significativamente mayor que en mucositis y los sitios en salud. Los niveles de osteocalcina en PICF desde mucositis eran significativamente más altos que en los implantes en salud ($p < 0,05$), sin embargo en los sitios con periimplantitis no hubo diferencias significativas en relación a mucositis ni a implantes en salud. La D-PYR no pudo detectarse en ninguna de las muestras examinadas y los niveles de Interleukina-1 β fueron significativamente más altos desde periimplantitis a mucositis y a sitios en salud. En conclusión la osteocalcina en PICF puede reflejar el incremento local del turnover óseo alrededor de los implantes. En el futuro la Interleukina-1 β podría ser usada como marcador para la inflamación periimplante.

Concluyendo la osteocalcina es un polipéptido secretado por los osteoblastos maduros, condrocitos y odontoblastos. A pesar de ser, primariamente depositada en la matriz ósea recién formada, una pequeña fracción entra en circulación, caracterizando esta proteína como marcador de la actividad osteoblástica. La osteocalcina interacciona con el calcio y la hidroxapatita. Numerosos estudios indican que el aumento de la osteocalcina en sangre es un marcador del osteoblasto maduro. Se lo utiliza como marcador de formación ósea y en la osteoporosis postmenopáusica se indica junto con otro marcador de reabsorción para evaluar el efecto de la terapéutica específica en el tratamiento a corto plazo (3 a 6 meses), siendo que la densitometría sólo muestra efectos a 1 o 2 años.

▸ Hormaza M y cols³⁰⁵ en un estudio con mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal, analizan la utilidad de la osteocalcina, y los N-telopéptidos para la evaluación de recambio óseo.

▸ García-Pérez MA y col²⁸⁰ la estudiaron junto a otros marcadores de recambio óseo y niveles de PTH en menopausia natural y quirúrgica.

▸ Cebrero García, ME²⁷⁵ estudió los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en lesionados medulares, llegando a la conclusión que la osteocalcina es menor en estos pacientes, lo que refleja menos formación ósea.

En cuanto a los valores de **desoxipiridinolina** no sufrieron variaciones significativas en ninguno de los dos grupos. Este resultado es coherente por dos razonamientos: el primero es que en la oseointegración si bien se produce una reabsorción en la remodelación ósea, este fenómeno metabólico se produce después de los 180 días, y si no hay complicaciones, está acoplado con la formación; no debiéndose elevar a ningún nivel patológico. El segundo razonamiento es, que si bien se postula nacional e internacionalmente como un buen marcador de reabsorción ósea, en los resultados de los estudios consultados no correlaciona en muchos casos.

▸ Moheng y Feryn³⁰² en un estudio clínico ya mencionado en el apartado de osteocalcina, llegaron a la conclusión que la piridinolina y desoxipiridinolina urinaria no eran predictivos del fracaso de implantes orales.

▸ Murata M y cols³⁰⁴ en otro estudio clínico también comentado anteriormente, donde relacionaron osteocalcina, desoxipiridinolina e interleukina-1 β en el fluido crevicular de pacientes con periimplantitis, encontraron que la osteocalcina reflejó el incremento local del recambio óseo alrededor de los implantes pero la D-PYR no mostró diferencias significativas.

▸ Shibutani y cols³⁰⁶ realizaron un estudio para determinar el efecto de los bifosfonatos sobre la reabsorción del hueso alveolar en periimplantitis inducida experimentalmente en perros beagle por ligaduras alrededor de los abutments 6 meses después de ubicados los implantes. Fueron inyectados intramuscularmente 5 perros con pamidronato cada 3 días, y otros 5 perros que sirvieron como grupo control, fueron inyectados con solución salina. Cada semana fueron recogidas muestras de sangre periférica y orina, hasta 12 semanas después de la ubicación de las ligaduras. Cada semana fueron tomadas radiografías estándar. La desoxipiridinolina urinaria y la osteocalcina sérica fueron evaluadas por Elisa como marcadores de remodelación del hueso alveolar. Las radiografías fueron analizadas con un analizador de imágenes digital. Después de 12 semanas, el nivel de hueso fue medido luego de remover el bolsillo gingival. La distancia entre la parte superior del implante y el fondo del defecto fue significativamente menor en el grupo pamidronato que en el grupo control. La densidad ósea analizada por radiografías, fue significativamente más alta en el grupo con bifosfonato que en el grupo control, después de 2 a 8 semanas con respecto al valor inicial. Los niveles de osteocalcina y D-PYR fluctuaron durante el período experimental. Estos hallazgos sugieren que los bisfosfonatos inhiben la progresión de la resorción del hueso alveolar durante la periimplantitis inducida por ligadura en perros.

▸ En cambio, Mendez Estrada, O y Wyatt J (2004)¹⁹³ realizaron un estudio sobre la excreción de desoxipiridinolina en mujeres mejicanas y su relación con la densidad mineral ósea, el estradiol sérico y los años de postmenopausia. En este trabajo se determinó la excreción de desoxipiridinolina en mujeres mejicanas en etapa postmenopáusica y su asociación con indicadores antropométricos, densidad mineral ósea, calcio y fósforo dietarios, años de postmenopausia y estradiol sérico. La densidad mineral ósea en el antebrazo y en el calcáneo de 47 mujeres de 45 a 63 años se midió utilizando absorciometría dual de rayos X, para la ingestión de calcio y fósforo se aplicó un registro duplicado de consumo de alimentos de 24 hs. El promedio de excreción de D-PYR fue de 7,27 nM/nM. El 29,8% de los valores

individuales rebasaron los límites normales. La D-PYR se asoció significativamente a estradiol ($p=0,01$) y a años de postmenopausia ($p=0,02$), pero no hubo asociación de D-PYR con peso, talla, DMO, ni con el consumo de calcio y fósforo. En conclusión, alrededor del 30% de las mujeres estudiadas presentaron un valor promedio elevado de D-PYR. Si se considera la correlación negativa entre la D-PYR y el estradiol sérico, este segmento de la población puede considerarse en riesgo de pérdida acelerada de masa ósea. La terapia de reemplazo hormonal es importante para prevenir la pérdida acelerada de masa ósea en mujeres en etapa postmenopáusica.

▸ En otro estudio de Carranza Lira y cols (2000)¹⁹⁷ se evalúa la utilidad de la relación entre la hormona estimulante del folículo, la desoxipiridinolina, el estradiol y la inhibina como criterio de decisión para el inicio de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y su correlación con la sintomatología. Se llegó a la conclusión que de los índices calculados el que parece ser el mejor marcador es la relación log folículo estimulante/ D-PYR/ Estradiol/ Estrona ya que tuvo un incremento progresivo conforme los pacientes avanzaban hacia la postmenopausia.

4) Valores de densitometría.

En cuanto a los valores de Densitometría, su utilización como método de diagnóstico para la evaluación de la DMO está ampliamente convalidado por métodos clínicos, científicos, consensos internacionales¹⁸¹ y por la Organización Mundial de la Salud.¹⁴³⁻¹⁷⁹⁻²⁸² Sus indicaciones en el diagnóstico de osteoporosis y en el control del tratamiento está consensuado en nuestro país por la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) y por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM).⁶⁰

Se recomienda efectuar una Densitometría en:

1. Mujeres mayores de 65 años, y mujeres menores de 65 con presencia de por lo menos un factor de riesgo (ver Tabla 1)
2. Adultos con una fractura por fragilidad, adultos con enfermedades o condiciones asociadas a baja masa ósea o pérdida ósea
3. Hombres mayores de 70 años
4. En todo paciente que necesite ser tratado; también es conveniente hacerlo en el paciente en tratamiento para monitorear resultados, con mediciones periódicas dependiendo del caso.

Es de destacar que hay numerosos trabajos que demuestran la presencia de osteopenia (hasta un 50%) y de osteoporosis (hasta un 30%) en pacientes que no tienen factores de riesgo.

Tabla 1. Factores de riesgo a considerar para la indicación de densitometría ¹⁸¹

- Historia personal de fracturas
- Antecedentes de fractura en familiares de 1^{er} grado
- Enfermedades asociadas
- Menopausia precoz (< 40 años) o quirúrgica (< 45 años)
- Carencia de estrógenos en la premenopausia
- Delgadez (IMC* < 20, o peso < 57 kg) o trastornos en la conducta alimentaria
- Ingesta de corticoides u otras drogas
- Tabaquismo (> 10 cigarrillos diarios)
- Trasplante de órganos
- Amenorrea primaria o secundaria
- Inmovilización prolongada
- Bajo consumo de calcio

***IMC: Índice de masa corporal, en kg/m²**

Hoy a través de este estudio pudimos correlacionar los valores de DMO disminuidos con los resultados de fijación Periotest a los 365 días en el grupo postmenopáusico. Si bien no hubo fracasos, los valores de fijación fueron menores en correlación con las alteraciones metabólicas de las pacientes osteoporóticas y la calidad ósea disminuida del hueso trabecular del maxilar superior. Por lo tanto podríamos agregar una indicación de Densitometría a las ya mencionadas: “En pacientes postmenopáusicas que desean rehabilitar su cavidad oral (específicamente: maxilar superior) con implantes de titanio oseointegrados”

Tener un diagnóstico densitométrico previo nos ayudará a preparar desde el terreno médico, con el tratamiento adecuado en cada caso, a nuestras pacientes, asesorarlas desde lo dietético y lograr mejores valores de fijación para sus implantes que redundarán, junto con la buena praxis odontológica, en el éxito a largo plazo de la oseointegración y de nuestras rehabilitaciones orales.

▶ Amorim y cols (2007)³⁰⁷ en el Laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo de la División de Reumatología de la Universidad de San Pablo (Brasil) hicieron un estudio comparativo para comprender los efectos de la pérdida de masa ósea sistémica sobre el proceso de cicatrización de los implantes dentales y determinar la calidad del hueso que los rodea. El objetivo de este estudio fue comparar la osteoporosis sistémica (axial y femoral) y los parámetros de calidad de hueso mandibular y evaluar la oseointegración en mujeres postmenopáusicas que recibieron implantes dentales. El estudio se hizo sobre 39 mujeres entre 48 y 70 años, 19 mujeres con diagnóstico densitométrico de osteoporosis en la columna lumbar y el cuello femoral y 20 mujeres controles con un diagnóstico densitométrico normal. La DMO fue medida en los pacientes y en los controles por DEXA. Fueron colocados 82 implantes dentales oseointegrados en la mandíbula, 39 en el grupo

con osteoporosis y 43 en el grupo control. La calidad del hueso mandibular fue evaluada por clasificación de hueso cortical y trabecular de la mandíbula sobre radiografías panorámicas y con análisis histomorfométrico de biopsias del hueso mandibular. La oseointegración fue evaluada después de 9 meses. En los resultados, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con osteoporosis y los controles cuando se comparaban individuos con una cortical normal (NC) con aquellos con una cortical erosionada severa o moderadamente (MEC) sobre radiografías panorámicas (SEC), aunque pacientes con MEC/SEC tuvieron valores más bajos de DMO en cuello femoral que aquellos con NC. Los análisis histomorfométricos tampoco revelaron diferencias en los parámetros de formación y reabsorción óseas. Así concluyen que hay una asociación entre la DMO baja en cuello femoral y pobre calidad ósea del hueso mandibular como se valora por radiografía panorámica. La pérdida de un implante (1,2%) es compatible con la literatura y no puede ser atribuida a la osteoporosis sistémica.

▸ Luggero GG y cols (2000)³⁰⁸ utilizando Densitometrías en conejas para evaluar los grupos, comparan la formación ósea alrededor de los implantes de titanio en el grupo osteoporótico vs grupo normal. En este estudio, fue analizada la oseointegración de dos clases de implantes de titanio (cilíndricos y roscados) insertados en la tibia de 20 conejas (8 grupo control y 12 grupo osteoporosis). La DMO de todos los animales fue evaluada por densitometría de tibia y vértebras. Las densitometrías fueron tomadas al comienzo y a los 4 meses después de la ooforectomía. En la tibia no fue observada pérdida de masa ósea. Sin embargo en las vértebras hubo un 11% de pérdida comparada con el valor inicial. Los implantes permanecieron por 8 semanas, después de las cuales los animales fueron sacrificados y los segmentos de hueso analizados por histomorfometría. El volumen trabecular y el porcentaje de aposición mineral fue significativamente mayor en los animales del grupo control que en los osteoporóticos, independientemente del tipo de implante usado. En los animales osteoporóticos el área y el perímetro de osteoide fue más grande que en los animales del grupo control. Por mediciones del espesor de la capa de hueso compacto en la tibia fue observado un 28% más en el grupo control que en los animales osteoporóticos. Este estudio llega a la conclusión que la formación ósea es más grande en los animales del grupo control que en los animales osteoporóticos.

▸ Otros utilizaron la Densitometría por DEXA para evaluar la interfase hueso-implante. Así Chandrakeerthi CM y cols (2005)³⁰⁹ evaluaron la capacidad de DEXA para medir cambios en la densidad ósea de ratas aisladas. Ellos dicen que esta técnica es válida para medir in vivo el potencial engrosamiento o reemplazar algunos aspectos de las técnicas convencionales de histomorfometría usadas para la evaluación de la interfase implante metálico-hueso. Fueron medidas usando DEXA, cantidades conocidas de polvo de hidroxiapatita, representando varias densidades óseas, en una serie de 3 experimentos: (1) el polvo de hidroxiapatita fue colocado dentro de un tubo de plástico, (2) la hidroxiapatita fue colocada dentro de una excisión en la tibia de la rata, (3) la hidroxiapatita fue colocada dentro de la tibia de la rata cubriéndola con tejido blando. El análisis estadístico (análisis de varianza) mostró diferencias significativas en la densidad mineral ósea entre los grupos que varió solamente en un 5% en la densidad de la hidroxiapatita dentro del tubo de plástico. El sistema detectó cambios del 20% dentro de la tibia con y sin la cobertura de tejidos blandos ($P < 0,05$). Estos datos fueron longitudinales y consistentes. Si bien

el análisis DEXA ha sido ampliamente usado con aplicaciones clínicas y de investigación para la detección de osteoporosis, su utilidad para documentar crecimiento óseo alrededor de los implantes no había sido ampliamente reportado. El uso de tal técnica podría tener beneficios substanciales para ambos: la clínica y la investigación. Estos datos muestran que el análisis DEXA para identificar cambios en la densidad ósea adyacente a los implantes tiene aplicaciones significativas en los pequeños animales de investigación.

▸ Se ha encontrado también bibliografía que relaciona DMO con D-PYR tal es el trabajo de Ponce G y cols³¹⁰ donde estudiaron 14 mujeres, de 22 a 35 años, premenopáusicas, clínicamente sanas, residentes en Comodoro Rivadavia (Chubut) con valores normales de DMO de columna lumbar y cuello de fémur. Los promedios y DE de peso e índice de masa corporal fueron respectivamente: $57,7 \bar{x} 3,8$ (kg); $21,8 \bar{x} 1,7$ kg/my. La ingesta de calcio (ICa) se calculó en base a una encuesta alimentaria. En orina basal (A), con sobrecarga de agua (B) y de 24 hs (C), se determinaron: Ca (Ca) desoxipiridinolina (D-PYR) y creatinina (crea), calculando las relaciones Ca/crea y D-PYR/crea. Los resultados promedio y DE fueron: ICa (mg/día): $720 \bar{x} 284$; Ca/crea (mg/mg): A: $0,0065 \bar{x} 0,039$; B: $0,050 \bar{x} 0,022$; C: $0,089 \bar{x} 0,027$; D-PYR/crea (nM/mM) A: $5,9 \bar{x} 2,2$; B: $5,5 \bar{x} 2,0$; C: $5,1 \bar{x} 1,4$. Ca/crea en A y B no fueron significativamente menores que C ($p 0,025$), Ca/crea en C correlacionó con ICa ($p=0,002$). D-PYR/crea en A, B y C no fueron diferentes. Estos resultados sugieren que: 1) las muestras A y B podrían utilizarse indistintamente para determinar las relaciones urinarias Ca/crea y D-PYR/crea; 2) Ca/crea en C muestra una elevada correlación con ICa; 3) los valores normales de DMO y D-PYR/crea en estas mujeres premenopáusicas, indican una adaptación al amplio rango de ICa.

▸ Y otros artículos que relacionan la DMO en ambos marcadores: osteocalcina y D-PYR como el trabajo de Ulla M y cols²⁷⁶ sobre los efectos del alendronato oral, la hormonoterapia de reemplazo y la combinación de ambos sobre la masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Allí concluyen que la disminución en los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo, especialmente de la piridinolina urinaria y la osteocalcina indicaron la tendencia a la inhibición del metabolismo óseo, que fue más constante en el grupo III (Terapia hormonal de reemplazo + alendronato 10 mg/día).

▸ Y el trabajo de Sarli M y cols¹⁹⁹ sobre el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con pamidronato intravenoso en pacientes con patología esofagogástrica donde prueban en 20 mujeres con patología esofagogástrica dos esquemas de tratamiento diferentes A y B (10 mujeres en cada grupo). El grupo de 20 pacientes experimentó un aumento significativo de la DMO en columna lumbar siendo el porcentaje de incrementos mayor en el grupo B. El seguimiento de parámetros bioquímicos mostró un incremento transitorio pero significativo al 3º mes, de la hormona PTH con posterior normalización. Los marcadores de recambio óseo osteocalcina (BGP), piridinolina y desoxipiridinolina disminuyeron y permanecieron frenados al año de tratamiento. No se constataron otros cambios bioquímicos significativos.

5) Valores Periotest.

En cuanto a la valoración con el Periotest ya fue ampliamente desarrollada en el marco teórico, siendo un instrumento sensible y eficaz para medir el grado de fijación de los implantes, no obstante, quiero agregar dos artículos.

▸ Tortamano Neto P y cols (2004)³¹¹ intentaron establecer criterios clínicos de calidad ósea y estabilidad inicial de los implantes oseointegrados, para determinar con seguridad, cuando éstos pueden ser cargados inmediatamente después de la cirugía. Dieciocho pacientes que recibieron dos implantes de 10 mm de longitud, del sistema ITI con tratamiento de superficie SLA y unidos entre sí, 5 tuvieron calidades óseas clasificadas entre tipo I y II y presentaron valores de movilidad inmediatamente después de la instalación, medidos con el Periotest® igual o menor a 0. Estos cinco pacientes, acompañados por un año no presentaron pérdida ósea significativa y 2 implantes presentaron movilidad decreciente a lo largo de 12 meses. Estos resultados nos llevan a concluir que dos implantes de buena longitud (por lo menos 10 mm) unidos entre sí e instalados en hueso de buena calidad, pueden ser cargados inmediatamente, en el caso que presenten estabilidad inicial igual o menor que 0, medidos con Periotest®. Este estudio vuelve a probar la validez del método.

▸ Buchmann R y cols (1999).³¹² examinaron los resultados clínicos de 50 sujetos tratados comprometidos periodontalmente con severas atrofiyas del maxilar luego de la colocación de implantes Branemark, IMZ o Frialet-2 entre 1991 y 1994. Simultáneamente al levantamiento de seno fue realizado injerto de hueso autólogo tomado de la parte anterior mandibular. El grupo control estuvo formado por 37 pacientes, periodontalmente sanos que se le colocaron implantes en el maxilar estable. La rehabilitación oral incluyó reconstrucciones soportadas por implantes o superestructuras removibles por un período de 3 a 5 años. El estado periimplante de los abutments insertados en el maxilar aumentado comprometido periodontalmente resultó en valores comparables al del grupo control excepto por el GCF rates con niveles aumentados de 63,9+/-49,9 (controles 37,9+/-40,7). El promedio de los valores Periotest en el grupo de seno maxilar aumentado (test group) fue -3,1 PT y +0,2 PT en los controles. El Periotest score en el área del seno, tuvo un rango entre -7,0 y +5 con VPT de -1,5 para IMZ, -3,2 para Branemark y -4,0 para Frialet-2 abutments. La integración funcional de los implantes orales en el seno con injerto de hueso autólogo y los convencionales en el hueso local, fueron similares. La estabilización adicional de implantes dentro de los injertos óseos de cortical mandibular resultaron en valores Periotest bajos. Entonces recomiendan esta técnica para pacientes con atrofiyas severas del maxilar superior.

Resumiendo: el análisis exhaustivo y minucioso es mandatorio en toda cirugía y rehabilitación con implantes; sin embargo, debería tomarse precaución adicional con aquellos pacientes mayores de 50 años con una DMO disminuida en columna lumbar y cadera total, cuando vayan a recibir implantes en el maxilar superior. Esto no solo por el acto quirúrgico en sí, sino también para prever la evolución a mediano y largo plazo, teniendo en cuenta que la mayor pérdida de masa ósea se produce en los primeros años de la menopausia. Los antecedentes personales (historia personal de fracturas), antecedentes familiares de osteoporosis o fracturas de 1º grado, enfermedades asociadas (enumeradas en el marco teórico, Cuadro N° 15),

menopausia precoz (< de 40 años) o quirúrgica (< de 45 años), carencia de estrógenos en la premenopausia, delgadez (IMC <20, o peso <57 kg) o trastornos en la conducta alimentaria (sobre todo lo relativo a ingesta de calcio), ingesta de corticoides u otras drogas, tabaquismo (>10 cigarrillos diarios), alcoholemia, sedentarismo, entre otros, son factores que pueden aumentar el riesgo de padecer osteoporosis y se deberán tener en cuenta en la historia clínica.

La indicación de la DMO, los marcadores de recambio óseo y el asesoramiento dietético junto con la interconsulta con el médico especialista, debería ser recomendada a toda mujer que presente riesgos, no solo por el éxito de nuestro trabajo, sino por su salud general y su mejor calidad de vida. La osteoporosis es un problema de salud pública a nivel mundial, que afecta a más de 200 millones de personas y se calcula que entre el 30 y el 50% de las mujeres postmenopáusicas desarrollarán esta enfermedad. Conociendo que la población de más de 65 años aumenta un 1% por año, que la tasa de mortalidad que sigue a una fractura de cadera es un 20% más alta dentro del primer año, que un 10% de las mujeres se hacen dependientes luego de una fractura, que el 19% requiere cuidados domiciliarios, que menos del 50% retornan a sus actividades habituales y que los costos directos e indirectos que genera esta patología son altísimos, se hace necesario elaborar pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento que permitan atenuar los efectos sobre la Salud Pública que produce la osteoporosis desde el punto de vista interdisciplinario (médico, odontólogo, kinesiólogo, psicólogo), social y financiero.

En cuanto a la implantología oral, el manejo de la postmenopausia como factor de riesgo puede enfocarse sistémica y localmente. Desde el punto de vista sistémico, es importante la terapia farmacológica. Se han reportado beneficios en la oseointegración y disminución en la tasa de fracasos, con el uso de bifosfonatos³¹³⁻³¹⁴⁻³¹⁵⁻³¹⁶⁻³¹⁷, terapia hormonal de reemplazo²⁸⁴⁻³¹⁸⁻³¹⁹, calcitonina³²⁰⁻³²¹ y PTH.²⁹¹

Localmente es recomendable labrar los lechos por compactación en lugar de fresado³²², usar superficies tratadas³²⁴, colocar la mayor cantidad de implantes posibles para distribuir mejor las cargas, realizar un adecuado diseño de prótesis priorizando estructuras ferulizadas en lugar de individuales³²⁵, efectuar un riguroso control de oclusión³²⁶ y por que no, en un futuro utilizar junto con los implantes Proteína Morfogenética ósea (BMP-2)²⁹⁹ u hormona de crecimiento.³²³

IX. CONCLUSIONES

Dentro de los límites de este trabajo se pudo observar que la tasa de éxito fue mayor para el **grupo 1**, y que los valores VPT a los 180 y 365 días, mostraron una desmejoría en el tiempo en cuanto a la fijación de los implantes en el **grupo 2**, por lo que considero que:

- La osteoporosis es un factor de riesgo para el éxito a largo plazo de la oseointegración.
- La Densitometría de columna lumbar y eventualmente de cadera, pueden ser factores predictores del grado de oseointegración a los 365 días y del logro de la estabilidad secundaria.
- La osteocalcina puede ser un indicador de la maduración ósea que se produce en la oseointegración a los 180 días.
- Los valores de desoxipiridinolina no reflejan un cambio importante, pero sí los peores valores de D-PYR se dieron con los peores valores VPT y más aún, con el fracaso de implantes, por lo cual se rescata que todas las mediciones realizadas abren las puertas para próximas investigaciones. Quizás en el futuro podría establecerse una indicación de tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con D-PYR elevada previamente a la colocación del implante.

Así una vez más la investigación clínica nos da verdades para nuestra diaria labor y nos acerca con certezas y estudios demostrados a nuestros pacientes para poder acompañarlos en sus desordenes metabólicos brindándoles las herramientas necesarias para acceder a sus requerimientos implantológicos desde el mejor lugar y obtener el éxito a largo plazo de la oseointegración.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Geneser, Finn. Histología sobre bases biomoleculares. Tercera Edición 2000. Editorial Panamericana. Pág. 268-296
2. Bianchi, Andrea. Prótesis Implantosoportada. Bases Biológicas – Biomecánica – Aplicaciones Clínicas. Primera Edición, año 2001. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica, C. A. Pág. 3-155
3. Luchetti, César G. "Estudio Comparativo de Injertos de Hueso en Regeneración Ósea Guiada. Caracterización de la respuesta frente a injertos autólogos y sustitutos de origen Humano, Bovino y Químico". Año 2004. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Odontología. Magíster en Implantología Oral.
4. Brunet LJ; Mc Mahon AP; Harland RM. Noggin, cartilage morphogenesis and joint formation in the mammalian skeleton. *Science*. 1998; 280: 1455-1457.
5. Montenegro Sergio Daniel, Pedrosa Núñez Ivana Yesica, Vargas Eced Segundo, Prof.Dr. Miguel H. Ramos. Metabolismo óseo. Actualización. Revista de posgrado de la VIª Cátedra de Medicina- N° 117. Julio 2002. Pág. 18-21
6. Martínez Cardozo, Constanza; Guerrero Fonseca, Carlos Arturo; Sarmiento Marín, Jairo; Cardozo de Martínez, Carmen Alicia. Hacia el conocimiento molecular del metabolismo óseo: una revisión del actual estado del arte *Univ.odontol*; 22(50): 69-78, 2002
7. Javier Scaglia. Estudio de Asociación del Polimorfismo BsmI de Intron 8 del gen receptor de la vitamina D con la osteoporosis en mujeres argentinas peri y postmenopáusicas. Maestría en Ingeniería Genética y Biología Molecular. Universidad Dr. René Favaloro. Junio del 2003. Pág. 7-67.
8. Zanchetta José R, Talbot Jorge R y colaboradores. Osteoporosis: Fisiopatología, diagnóstico, Prevención y Tratamiento. Edit. Panamericana 2001. Composición ósea. Pág. 17 a 21.
9. American Society of Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 1999-3-Bone Formation: 14-29.
10. Vergnaud P, Garner P, Meunier J, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measures with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women. The Epidos study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 719-24.
11. Zeni, S; Wittich, A; Di Gregorio, S; Casco, C; Oviedo, A; Somoza, J; Gomez Acoto, C; Bagur, A; Gonzalez, D; Portela, M; Mautalen, C. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. *Acta Bioquím. Clin, Latinoam.*; 35 (1): 3-36, Mar. 2001.
12. Dunber CE, Tisdale J, Ju JM, et al. Transduction of hematopoietic stem cells in humans and in non human primates (Review). *Stem cells* 1997; 15:135-139
13. Parfitt AM, Han ZH, Palnikar S, Rao DS, Shih MS, Nelson D. Effects of ethnicity and age or menopause on osteoblast function, bone mineralization, and osteoid accumulation in iliac bone. *J. Bone Miner Res* 1997; 12:1864-1873.
14. Bodine PVN, Henderson RA, Green J, et al. Estrogen receptor- α is developmentally regulated during osteoblast differentiation and contributes to selective responsiveness of gene expression. *Endocrinology* 1998; 139: 2048-2057.
15. Glimcher MJ. The nature of the mineral phase in bone: biological and clinical implications. In: Avoli LV, Krane SM, eds. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego, 1998: 23-51.
16. Lynch MP, Capparelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J. Cell Biochem* 68: 31-49, 1998.
17. Takeda S, Yoshizawa T, Nagai Y, Yamamoto H, Fukumoto SS, Sekine K, Kato S, Matsumoto T, Fujita T. Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knock-out mice. *Endocrinology* 140: 1005-8; 1999.
18. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, et al. RANK is the signaling receptor of osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 253: 395-400; 1998.
19. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309-19; 1998.
20. Tsuda E, Goto M, Machizuki S, Yamo K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblast that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 234: 137-42; 1997.

21. García-Pérez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ, Cano A. Relationship between PTH, sex steroid and bone turnover marker measurements and bone density in recently postmenopausal women. *Maturitas* 2003, May 30; 45 (1): 67-74.
22. Marsh RN, Riley SE. Digestion and absorption of nutrients and minerals. In: Slesenger MH, Feldman M, Scharschmidt BG, eds. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
23. Bushinsky DA, RD Monk. Calcium. *Lancet*, 352: 306-311, 1998.
24. Bushinsky DA, Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. San Diego: Academic Press 106113; 1997.
25. Potts JT Jr, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: The proteins, their genes, and receptors. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic bone disease*. 3rd ed. New York: Academic Press, 1997: 51-94.
26. Diaz R, El-Hajj GF, Brown E. Regulation of parathyroid function. In: Fray FGS, ed. *Handbook of physiology*, section 7: endocrinology, Vol.III, hormonal regulation of water and electrolyte balance. New York: Oxford University Press, 1999.
27. Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Brown E. G Protein – coupled extracellular Ca^{2+} (Ca_o^{2+})-sensing receptor (CaR): roles in cell signaling and control of diverse cellular functions. In: O'Malley B, ed. *Hormones and signaling*. San Diego: Academic Press, 1999.
28. Brenza HL, Kimmel – Jehan C, Jehan F et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D₃- 1 α hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1387-1391.
29. Deftos LJ, JJ Nolan. Syndromes involving multiple endocrine glands. In: Greenspan FS, Strewler GJ, eds. *Basic and clinical endocrinology*. 5th ed. Norwalk, CT: Lange Medical Books, Appleton & Lange, 1997: 753-769.
30. Deftos LJ. There's something fishy and perhaps fowl about the mammalian calcitonin receptor and its ligand (Editorial). *Endocrinology* 1997; 138: 519-520
31. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597-3602.
32. The role of receptor activator of nuclear factor-B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinology* 2000, Vol 85, 2355-63.
33. Simonet SW, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.
34. Bucay N, Sarosi I, Dunstan DR, et al. Osteoprotegerin – deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.
35. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Medscape Womens Health*. 2000;5:1-16.
36. Blumel JE. Estrogens prevents osteoporotic fractures. In *How do anti-osteoporotic agents prevent fractures?* E. J. A Roldán, J.L. Ferretti (Eds) *Bone* 2000; 26: 393-6.
37. Hofbauer LC; Kosla S; Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-70
38. Liu BY; Guo J, Lanske B, Divieti P, Kronenberg HM, Bringham FR. Conditionally immortalized murine bone marrow stromal cells mediate parathyroid-hormone-dependent osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139:1952-1964.
39. Zanchetta JR, Talbot JR et al. Osteoporosis. *Fisiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento*. Ed. Panamericana. Cap. 7 y 8: 99-108; 2001.
40. Bellotta AR. *Incógnitas Biológicas de un Implantólogo Imaginario*. Instituto Salesiano de Artes Gráficas. Bs. As.; pág.147-185. 1999.
41. Blumel JE, Cruz MN, Aparicio NJ. La transición menopáusica: fisiopatología, clínica y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62:57-65.
42. Lobo RA; Kelsey J. Marcus R eds. *Menopause: Biology and Pathobiology*. San Diego. Calif: Academic Press. 2000.
43. Dorland M; Van Kooij RJ; te Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas* 1998; 30: 113-8.
44. Cano A. Aspectos endócrinos del proceso climatérico. *Cuadernos Med Reprod*. 1998; 4/2: 27-60.
45. Blümel JE; Roncagliolo ME; Gramegna G; et al. Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes períodos del climaterio. *Revista Chil Obstet Ginecol* 1997; 62:412-8.

46. Llanos Tejada, Felix Konrad. Conocimientos, actitudes y sintomatología referida a la menopausia en mujeres de un distrito rural de la sierra peruana. *Rev. méd. hered*; 15(1):24-29, enero- marzo 2004.
47. Lugones Botell, M; Dávalos Sarria, T; Pérez Piñeiro, J. Caracterización del síndrome climatérico en mujeres hipertensas y normotensas. *Rev. cuba. med. gen. integr.*; 17(5): 446-451. Setiembre- octubre 2001.
48. Caprisi, L; Rugiero, H; Novosad, R; Larrañaga, N; Salomon de Caprisi, E. menopausia como factor de riesgo coronario. *Geriatr. Práct*; 7 (2); 25-30, 1997.
49. Fuentes C, P; Enríquez D, M; Gutierrez B, R; Gutierrez CH, JM; Benavente N, R. Una Mirada evolutiva de la osteoporosis: una hipótesis. *Bol. Hosp. San Juan de Dios*; 51(5): 263-266, sept.-oct.2004.
50. Burguer HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem mol biol*. 1999; 69:31-5.
51. Lippuner K; Haenggi W; Birkhaeuser MH; Casez JP; Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterona. *J Bone Miner Res* 1997; 12:806-12.
52. Nine C, Maidana Paz C. Benefits and risk of the use of estrogens and progesterone in healthy postmenopausal women. Main results of women's health initiative study. *Opciones ginecol Obstet*; 3(3): 213-215, 2002.
53. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Post menopausal Women With Hysterectomy. The Woman's Health Initiative Randomized Controlled Trial *JAMA* 2004;291:1701-1712.
54. Rivera-Gallardo, MT; Parra-Cabrera, MS; Barriguete-Melendez, JA. Trastornos de la conducta alimentaria como factor de riesgo para osteoporosis. *Salud Pública Mex*; 47(4): 308-318, julio-ago. 2005.
55. Ferretti JL; Capozza RF; Cointry GR. Interacción entre la nutrición y el control biomecánico de la estructura ósea. *Rev. chil. nutr*; 30 (2): 107-120, ago. 2003.
56. Meotto, RR. Kinesiología y osteopatía: alcances e interdisciplina. *Rev. odontol. Interdisc*; 3(4): 32-33, mayo 2002.
57. Velasco Murillo, V; Pozos Cavanzo, JL; Cardona Pérez, JA. Terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la posmenopausia. *Rev. med. IMSS*; 38 (2): 131-138, mar.-abr. 2000.
58. Talbot JR, Crow C.E. Definición de osteoporosis. *Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y tratamiento*. Ed. Panamericana. Capítulo 8: 107-108, 2001.
59. Fajardo Lamas, H; Oviedo G, S. osteoporosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. chil. Nutr*; 28(supl 1): 71-83, ene. 2001.
60. Schurman, L; Bagur, A; Claus-Hermberg, H; Messina OD; Negri, A; Sánchez, A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. 2007.
61. Chue de Coto, E. Osteopenia y osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas en Panamá. *Rev. med. Panamá*; 25: 34-37, 2000.
62. Odvina C, Wedgels, Libanti C, Schulz EE, Bylink DJ, Relationship between trabecular body density and fractures: a quantitative definition of spinal osteoporosis. *Metabolism* 1998; 37:221-28.
63. Zanchetta JR, Talbot JR et al. Osteoporosis. *Fisiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento*. Ed. Panamericana. Cap. 9 a12: 109-414; 2001.
64. Delezé, M. Osteoporosis: un área dinámica de la medicina: recomendaciones internacionales en el año 2000 para diagnóstico y tratamiento. *Rev. mex. Reumatol*; 16(3): 209-214, may-jun. 2001.
65. National osteoporosis Foundation. 1996 and 2015 Osteoporosis Prevalence Figures: Stately state Report. January 1997.
66. Vega EM. Investigador del Conicet Sección Osteopatías médicas. Hospital de Clínicas. Osteoporosis. Montpellier 1999.
67. Brzozowski AM, Pike AC, Dauder Z, et al. Molecular basics of agonism and antagonism in the estrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-758
68. Palch K, Webb P, Kuiper GG et al. Differential ligand activation of estrogen receptors E Kalpha and Erbeta at AP1 sites. *Science* 1997, 277:1508-1510.
69. Schiesse H, Frost HM, Jee WSS. Estrogen and bone – muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998;22:1-6
70. Bhavnani BR, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:6-16

71. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73
72. Suda T, Miyaura C. The role of B lymphopoiesis in bone loss due to sex steroid deficiency. *The Endocrinologist* 1998;8:219-24
73. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3128-35
74. Kanatani M, Sugimoto T, Takahashi Y, Kaji H, Kitazawa R, Chihara K. Estrogen via estrogen receptor blocks cAMP-mediated parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 1998;13:854-62
75. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, Geller N, McAlister CA, Riggs BL. Endogenous residual estrogen levels determine bone resorption even in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997;12:76
76. Kalu CC. Modulation of intestinal estrogen receptor by ovariectomy, estrogen and growth hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:328-33
77. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24
78. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997
79. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal women. *Journal of Periodontology* 1999, vol 70, N°8, p 823-828
80. Akesson K, Lau KHN, Johnston P, Imperio E, Baylink DJ. Effects of short term calcium depletion and repletion on biochemical markers of bone turnover in young adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1921-7
81. Prince RL, Dick IM, Lemmon J, Randell D. The pathogenesis of age related osteoporotic fracture: effects of dietary calcium deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:260-4
82. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar J, Melton LJ III. Longterm effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74
83. Talbot JR. Ruidos y señales en osteología. *Osteology* 2000;2:119-122
84. Heaney RP. Calcium intake and disease prevention. *Arq. Bros Endocrinol Metabol*, 2006 Aug 50(4): 685-93 PHID 17117834
85. Encuesta sobre la Ingesta Dietética de Calcio en mujeres de Capital Federal y Gran Buenos Aires. Departamento fosfocálcico de SAEM. *RAEM* 38 (supl):91-93;2001
86. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-86
87. Plantalech L, Olivieri MB, Salerni H, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Bs.As. *Actualizaciones en Osteología* 2005;1:4754
88. Malabanan A, Verónicas IE, Clic MF. Redefining vitamin D insufficiency. *The Lancet* 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
89. Fradinger E, Zancheta J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Bs. As. *Medicina (Bs. As.)* 1999;59:449-52
90. Olivieri B, Pantalech L, Bagur A et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-42
91. Plantalech L. Mapa de Hipovitaminosis D en Argentina. *Actualizaciones en Osteología*. Vol 1:11-15;2005
92. Dawson-Hughes B, Heaney RP et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
93. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnere P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study *osteoporosis Int* 2002;13:257-64
94. Stippoli GF, Palmar S, Tong A et al. Meta analysis of biochemical and patient – level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(S):715-726
95. Molina Vilchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las postmenopáusicas después del ensayo. *WHI. Rev. Obstet Ginecol Venez* 2002;62(4):229-233
96. Reyna-Villamil E, Torres Montilla M, Reyna-Villamil N, Mejia Montilla J. Terapia hormonal de reemplazo y niveles plasmáticos de homocisteína y proteína C reactiva. *Rev Obstet Venez* 2003;63(2):95-100

97. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333
98. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). EMA Public Statement on Recent Publications Regarding Hormone Replacement Therapy. London 12/3/2003.
99. Food and Drug Administration (FDA). FDA Talk Paper: FDA Plans to Evaluate Results Women's Health Initiative Study for Estrogen- Alone Therapy. March 2, 2004.
100. Roumie CL, Grogan EL, Falbe WF, et al. A three Part Intervention to Change the use of Hormone Replacement Therapy in Response to New Evidence. *Ann Intern Med* 2004; 141:118-125.
101. Víctor Córdoba. El primero de los nuevos estrógenos. El raloxifeno es eficaz contra alguna de las consecuencias de la menopausia. *Salud y Medicina. El Mundo* 272;1997
102. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Fermer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-51.
103. Anderson PW, Cox DA, Sashegyi A, Paul S, Silfen SL, Walsh BW. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 39:71-7.
104. Fleish H: Bisphosphonates in Bone Diseases. From the Laboratory to the Patient. Third Edition. The Parthenon Publishing Group Inc London, 1997.
105. Fleish H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;19:80-100
106. Colucci S, Minielli V, Zamboni G, et al: Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 1998;63:230.
107. Nishikawa M, Yamamoto M, Murakami T, et al. A third-generation bisphosphonate, JM175, inhibits osteoclast formation murine cocultures by inhibiting proliferations of precursor cells via supporting cell-dependent mechanisms. *J Bone Mine Res* 1998;13:986
108. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masaracina PJ, Rodan GA. Bisphosphonate acts directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst 1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274:349-67
109. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, et al. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 1998;22:455-61
110. Tokuda H, Kosawa O, Harada A, et al. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblast: inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E₁ cells. *J Cell Biochem* 1998;69:252
111. Black D, Cliff R. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. En: *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th. ed. (Murray J. Favus y col., eds). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC, 2006. Cap. 50.
112. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333:1437-43, 1995.
113. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-41, 1996.
114. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 280:2077-82, 1998.
115. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-24, 2000.
116. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344:333-40, 2001.
117. Ringe JD, Faver H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 26:427-31, 2006.
118. Sánchez A. El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Med Rosario* 72:57-62, 2006.
119. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-9, 2004.

120. Cooper A, Drake J, Brankin E, on behalf of the PERSIST investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support versus once-weekly alendronate. Results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 60:896-905, 2006.
121. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 21:1895-903, 2005.
122. Sarli M, Spivacow R, Pedroarias V, et al. Tolerability of intravenous pamidronate for the treatment of osteoporosis and other metabolic metabolic osteopathies: a retrospective analysis. *Curr Therap Res* 68:1-22, 2007.
123. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum* 54:1838-46, 2006.
124. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly infusion of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356: 1809-22, 2007.
125. Lyles KW, Colón-Emeric C, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Eng J Med* 357, 2007 (*e-pub ahead of print*).
126. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-99, 2004.
127. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effect of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-38, 2006.
128. Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actualiz Osteol* 2:86-8, 2006.
129. McClung MR. Bisphosphonate therapy: to stop or not to stop? *Bonekey-Osteovision* 4:78-82, 2007.
130. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl. J Med* 1998;338:736
131. Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1783
132. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev* 2002. Aug 23(4):540-51
133. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of Parathyroid hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with osteoporosis. *N. Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
134. Misof BM, Roschger P, Coman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1150-6.
135. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, Mc Gowan JA, Lang TF et al. Pa TH study investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in post menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15
136. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459-69, 2004.
137. Reginster J-Y, Seeman E, de Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-22, 2005.
138. Ortolani S, Vai S. Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. *Bone* 38(2 Suppl 1):S19-S22, 2006.
139. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 21:1113-20, 2006.
140. Peña Arébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2001;10116-8
141. Canalis E. New treatments in osteoporosis. *Bone* 2001 Sep;29 (3) :296
142. Kirshblum SC: Spinal and upper extremity orthotics. En: Gans BM, Delisa JA. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:635-50
143. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95

144. Ernst E. Exercise for female osteoporosis. A systematic review of randomized clinical trials. *Sports Medicine* 1998;25:359-368
145. Wolf e t al., The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporosis International* 1999;9:1-2
146. Robinson T, Snaw C, Taeffe D, Gillis D, Shaw J, Marcus R. Gymnast exhibit Lighter bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *J Bone Miner Res* 1997;12:255-260
147. Taafle D, Robinson T, Snow C, Marcus R. High impact exercise promotes bone gain in well trained female athletes. *J Bone Miner Res* 1997;12:255-260
148. Silman A, O'Neill T, Cooper C, Kanis J, Fedesenberg D. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1997;12:813-9
149. Kemmler W, Lauber D, Wineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, an blood lipids in early post menopausal osteopenic women. Results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med* 2004;164:1084-91
150. Joakinsen R, Magnus J, Fornebo V. Physical Activity and predisposition for hip fractures. A review. *Osteoporosis Int* 1997;7:503-13
151. Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S. Fales sand fractures in postmenopausal women. A review *J Br Menopause Soc* 2003;9:101-6
152. Van Schoor NM, Smith JH, Twisk JW, Bouter M, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled tail. *JAMA* 2003;289:1957-62
153. Adachi JD, Roston A. Metabolic bone disease in adults with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis.* 1999;5(3):200-211
154. Nair B, Sibley J, Hage M. Osteoporosis prevention in patients on continuous oral corticosteroid therapy among internal medicine specialists. *Arthritis Rheum* 1997;40:5309
155. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al, for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (Ca Mos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94. ID 78920
156. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Blizotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5. ID 80366
157. Ralston SH. Science, medicine and the future: osteoporosis. *BMJ* 1997; 315:469-472.
158. Mansur, JL. Densitometría Ósea. *Osteología* 2000; 3:162-177.
159. Jergas M, Genant HK. Lateral dual x ray absorptiometry of the lumbar spine: current status. *Bone* 20: 311-314, 1997.
160. Yang RS, Tsai KS, Chieng PU, Liu TK. Simetry of bone mineral density at the proximal femur with emphasis on the effect of side dominance. *Calcif Tissue Int* 61: 189-191, 1997.
161. Mansur JL, Cianciosi MC. Difference of bone mineral density between both hips. Influence of body weight and age (Abstract). *J Bone Miner Res* 17 (suppl 1): S152, 2002
162. Antunez P, Messina MI, Schorr A, Colombe S, Maffei L, Storani ME, Salerni H. Angulación de la columna lumbar. Su influencia sobre la densidad mineral ósea en el fémur proximal. *Rev Arg Endoc Metab* 36: 15-22, 1999.
163. Dirsch DR, Henderson RC, Oakley WC. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: a prospective longitudinal study. *Bone* 20: 79-82, 1997.
164. Li B, Aspden RM. Material properties of bone from the femoral neck and calcar femorale of patients with osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporosis Int* 7: 450-456, 1997.
165. Mansur, JL. Total hip or femoral neck? Differences in WHO classification in postmenopausal women. Influence of body weight (Abstract). *J Bone Miner Res* 16 (suppl 1): S193, 2001.
166. Shepherd JA, Lu Y, Wilson K, et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy x-ray absorptiometry. The 2005 ISCD official positions. *J Clin Densit* 9:31-6, 2006.
167. Hanson J. Standarization of femur BMD. *J Bone Miner Res* 12: 1316-1317, 1997.
168. Anónimo Lunar News, 1: 24, 1997.
169. Smecuol E, González D, Mautalen C, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Mazure R, y col. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 92: 639-643, 1997.
170. Feber J, Dupuis JUM, Chapuis F, Braillon J, Jacteur – Monrozier D, Daudet G, So S, y col. Body composition and physical performance in children after renal transplantation. *Nephron* 75: 13-19, 1997.

171. Madden AM, Morgan MY. The potencial role of dual-energy x-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 13: 40-45, 1997.
172. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BMK, Askari H, Wang E, Hubbard J, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1332-1337, 1997.
173. Georgiou E, Virvidakis K, Douskas G, Lambrinouadaki I, Voudiklari S, et al. Body composition changes in cronic hemodyalisis patients before and after hemodyalisis as assessed by dual – energy x- ray absorptiometry. *Metabolism* 46: 1059-1062, 1997.
174. Martini G, Valenti R, Ciovani S, Nuti R. Age – related changes in body composition of healthy and osteoporotic women. *Maturitas* 27: 25-33, 1997.
175. Ferreti JL, Capozza RF, Cointry GR, García SL, Plotkin H, Figueira MLA, Zanchetta JR. Gender – related differences in the relationship between densitometric values of whole – body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 22: 683-690, 1998.
176. Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D, Htcheon R, Edwards RHT, Mc Farlane IA. Quality of life, body composition and muscle strength in adulth growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin Endocrinol* 47: 439-446, 1997.
177. Sartorio A, Narici M, Conti A, Giambona S, Ortolani S, Faglia G. Body composition análisis by dual Energy X – ray absorptiometry in adults with childhood . Onset growth hormone (GH) deficiency before and after six months of recombinant GH therapy. *J Endocrinol Invest* 20: 417-423, 1997.
178. Walters J, Koo W, Bush A, Hammami M. Effect of hand dominance on bone mass measurements in sedentary individuals. *J Clin Densit* 1: 359-367, 1998.
179. Takada M, Engelke K, Hagiwara S, Grampps S, Jergas M, Gluer CC, Genant HK. Assesment of osteoporosis: comparison of radiographic absorptiometry of the phalanges and dual x- ray absorptiometry of the radius and lumbar spine. *Radiology* 202: 759-763, 1997.
180. Faulkner KG, Von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-Scores. *J Clin Densit* 2: 343-350, 1999.
181. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 9:544-64, 2003.
182. Restrepo Uribe S, Serrano Rima LF, Buitrago Hall T. Estudio comparativo entre densitometría ósea por fotón dual y por ultrasonido: correlación entre densidad ósea, velocidad del sonido y dureza ósea. *Rev Colomb reumatol*; 7 (4): 352-70, dic 2000.
183. Vega E, Wittich A, Mautalen C, Carrilero P, Otaño Sahores A, Silberman F. *J Clin Densitometry* I: 179-185, 1998.
184. Wittich A, Vega E, Casco C, Marini A, Forlano C, Segovia F, Nadal M, Mautalen C. *J Clin Densitometry* I: 157-163, 1998.
185. Gómez Acotto C, Schott AM, Hans D, Niepomnyszczce H, Mautalen C, Meunier PJ. *Osteoporosis Int* 8: 455-459; 1998.
186. Vega EM. Investigador del Conicet. Sección Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Osteoporosis. Separata 1999, Química Montpellier.
187. Manusson P, Dagerblad M, Saaf M, Larsson L, Thoren M. Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin – like growth factor I (IGFI) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res* 1997; 2: 210-20.
188. Fujimura R, Ashizawa N, Watanabe M, Mukai N, Amagai H, Fukubayashi T, Hayashi K, Tokeyama K, Suzuki M. Effect of resistance exercise on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers off bone metabolism. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 656-62.
189. Ramagli A, Calegari M, Larrosa S, Souto R. “Grupo de Estudio de Osteopatías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología”. Osteoporosis, Cap 9. Caligráficos SA, 2002, Montevideo.
190. Robins SP, New SA. Markers of bone turnover in relation to bone health. *Proc Nutr Soc* 1997; 56:903-14.
191. Ginty F, Flynn A, Cashman KD. The effect of short – term calcium supplementation on biochemical markers of bone metabolism in healthy young adults. *Br J Nutr* 1998; 80 (5): 437-43.
192. Campuzano G; Uribe O. Marcadores Bioquímicos en osteoporosis: una nueva opción para su estudio. *Med Lab*; 7 (2): 71-90, feb 1997.

193. Méndez Estrada O; Wyatt J. Excreción urinaria de deoxipiridinolina y su relación con la densidad mineral ósea: el estradiol sérico y los años de postmenopausia en mujeres mejicanas. *Arch. latinoam. nutr*; 54(4): 408-412, dic 2004.
194. Lastra, G; Caicedo H. Efectos de la hormona tiroidea en dosis fisiológicas sobre la masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Acta méd. colomb*; 25(4): 188-194, jul-ago 2000.
195. Tedesco A, Villamil L, Mañé Garzón F. Osteólisis familiar expansiva, descripción de una nueva familia y revisión de la literatura. *Rev. méd. Urug*; 17 (3): 206-212, dic 2001.
196. Ponce G, Fajardo MA, Ortiz S, Pérez A, Soto P, Stickar S, Nieva A, Zeni S, De Portela ML. Calcio y deoxipiridinolina en tres muestras distintas de orina e ingesta de calcio: Interrelaciones. *Acta bioquím. clín. latinoam*; 36(4): 583-592, dic 2002.
197. Carranza Lira S, Cortés Fuentes E, González Legorreta SL. Utilidad de la relación entre la hormona estimulante del folículo, la deoxipiridinolina, el estradiol y la inhibina como criterio de decisión para el inicio de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y su correlación con la sintomatología. *Ginecol. obstet. Méx*; 68(6): 242-8, jun 2000.
198. Basabe B, Rossi L, Ferrari M, Branca F. Excreción urinaria de los entrecruzamientos del colágeno en la deficiencia moderada de vitamina C. *Rev. cuba. aliment. nutr*; 13(2): 112-7, jul-dic 1999.
199. Sarli M, Fradinger E, Morillo S, Rey P, Zanchetta J. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con pamidronato endovenoso en pacientes con patología esofagogástrica. *Medicina (B. Aires)*; 58(5, pt.1): 446-52, 1998.
200. Garnero P, Gineyts E, Schaffer AV, et al. Measurement of urinary excretion of nonisomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effect of the biphosphonate rate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41:354-360.
201. Bonde M, Garnero P, Fledelius CH, Qvist P, Delmas P, Christiansen C. Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C-telopeptide of type I collagen. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7): 1028-1034.
202. Zeni S, Wittich A, Di Gregorio S, Casco C, Oviedo A, Somoza J, Gomez Acotto C, Bagur A, Gonzalez D, Portela ML, Mautalen C. Utilidad Clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. *Acta bioquím. clín. latinoam*; 35(1): 3-36, mar 2001.
203. Pellegrini G, Gonzalez Chaves M, Somoza J, Friedman S, Zeni, S. Marcadores del remodelamiento óseo en saliva y su correlación con los niveles sanguíneos en ratas. *Medicina (B Aires)*; 66(3): 245-248, 2006.
204. Ju H, Leung S, Brown B, Stringer M, Leigh S, Scherrer C, Shepard K, Jenkins D, Knudsen J, Cannon R. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem*. 1997;43(9): 1570-6.
205. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis (review article) *N Engl J Med* 1998; 338: 736-46.
206. Jiménez Díaz M, Martínez Monge V. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Rev. méd Costa Rica Centroam* 66 (548): 119-26, jul-sep 1999.
207. Looker AC, Bauer DC, Chesnut C 3rd, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 11:467-80, 2000.
208. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Pérez A, Pinette KV, Delmas N. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar; 19(3): 394-401.
209. Vogel G. Biological aspects of a soft tissue seal. *Da Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Density (1999)*. Quintessence Publishing Co, Inc. Berlin.
210. Branemark, PI et al. Tissue integrated protesés. *Oseointegration in Clinical Dentistry, 1985*. Quintessence, pág.11. Arismendi E, Jorge A, Ospina M Ana María; Agudelo A; Lina P. Oseointegración: una cascada de eventos. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Antioquia*. 12 (1): 27-34, julio dic-2000.
211. Chiapasco M, Romeo E. Rehabilitación implantosoprotada en casos complejos. *AMOLCA ed. 2006*, pág. XIX.
212. Kitrilakis A, Luchetti C. Determinación del Grado de Oseointegración de Implantes Dentales en Pacientes Posmenopáusicas. *Revista de la Facultad de Odontología de la UNLP*, 2005.
213. Wang RR, Meyers E, Katz JL: Scanning acoustic microscopy study of titanium-ceramic interface of dental restorations. *J Biomed Mater Res* 1998; 42(4): 508-516.
214. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces : Part 1- review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int. J. Prosthodont*; 17(5): 536-43; sep-oct. 2004.

215. Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop. Clin North Am.* 1999; 4: 543-552.
216. Buser D, Mericske – Stern R, Bernard J P et al. Long – term evaluation of non –sumerged ITI implants. Part I: 8-year life table analysis of a prospective multicenter study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research* 1997; 8:161-172.
217. Eckert SE, Parein A, Myshin HL, Padilla JL. Validation of dental implant systems. Through a review of literature supplied by system manufactures. *J Prosthet Dent* 77: 271-279, 1997.
218. Vrespa G. Il sistema implantare PHI una filosofia nuova per l'osteointegrazione. *Quintessence Int* 9: 117-119, 1993.
219. Wirz J e Bischoff H. Titan in der Zahn medizin. Quintessenzverlag, Berlin 1997.
220. Grosogoeat B, Redaru L, Lissac M et al. Measurement and evaluation of galvanic corrosion between titanium/Ti₆-Al₄V implants and dental alloys by electrochemical technique and auger spectrometry. *Bio-materials* 1999; 20: 933-941.
221. Khoury H e Hoppe A. Soft tissue management in oral implantology: Are view of surgical techniques for shaping an esthetic and functional periimplant soft tissue structure. *Quintessence International* 2000; 31: 483-499.
222. Bianchi A, Gallini G, Fassina R, Sanfilippo F, Zaffe D. Morphostructural relationships between bone and implant: comparative analyses by optical microscopy and by microradiography. *Int J Periodont Rest. Dent.* 6:3-11, 1997.
223. Piatteli A, Quaranta M, Calabrese L, Scarano A, Piatteli M. Atlante di istologia implantare. Edizione Martina Bologna, Bologna (Italy), 1996.
224. Bianchi A. Analisi comparativa a luce polarizzata e microradiografia di osso periimplantare. *Dentista Moderno.* 5:669-676, 1996.
225. Bianchi A. Osso periimplantare: analisi microradiografica. *Biomateriali* 10:63.1996.
226. Cehreli M, Sahin S, Akca K. Role of mechanical environment and implant design on bone tissue differentiation: current knowledge and future contexts. *J Dent*; 32(2): 123-32, Feb. 2004.
227. Branemark R, Ohnell LO, Skalak R, Carlsson L, Branemark PI. Biomechanical characterization of Osseointegration an experimental in vivo investigation in the beagle dog. *J Orthop Res*; 16(1): 60-9. Jan 1998.
228. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral implants. *Int J. Oral maxillofacial Implants*; 15(1): 15-46. Review, Jan Feb 2000.
229. Brunski JB. Biomechanical aspects of oral/maxillofacial implants. In *J Prosthodont*; 16 Suppl-30-2; discussion 47-51; 2003.
230. Bianchi A. Prótesis Implantosoportada. *Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica, C.A.* 2001. Caracas. Venezuela. Cap.2 pág. 198-203.
231. Goodacre CJ, Kan JY, Rungcharassaeg K. Clinical complication of osseointegrated implants II. Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Science* 1998, 106: 721-764.
232. Cox T, Sinclair J. "Biología Molecular en Medicina". Madrid. Editorial Médica Panamericana, 1998.
233. De Robertis E (H), Hib, Ponzio. "Biología Celular y Molecular". Bs. As. El Ateneo, 1998.
234. Karp G. "Biología Celular y Molecular". México Mc Graw Hill Interamericana, 1998.
235. Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, Kusumoto K, Ogawa Y, Lisuk T. Expression of bone morphogenetic protein in the course of osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Oral Implant Res* 2002;13, 1: 80-85.
236. Zerosi C, Gallini G, Bianchi A, Maffei R. Implanto a disco, risposta ossea fibrotica: studio istologico. *Dental Cadmos* 9: 64-68, 1994.
237. Stergaroiu R, Sato T, Kusahari H et al. Influence of prothesis material on stress distribution in bone and implant: a 3-dimensional finite element analysis. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* 1998; 13: 781-790.
238. Winston WLC. Provisional restorations in soft tissue management around dental implants. *Periodontology* 2000-2001; 27: 139-147.
239. Michaels GC, Carr AB, Larsen PE. Effect of the prosthetic superstructure accuracy on the osseointegrate implant bone interface. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endodontics* 1997; 83:183-205.
240. Sertgoz A. Finite element analysis study of the effect of superstructure material on stress distribution in an implant-supporte fixe prosthesis. *International Journal of Prosthodontics* 1997; 10: 19-27.
241. Bechelli, Alberto H. Valoración e importancia de la falta de axialidad en implantes oseointegrados. *Rev. Asoc. Odontol. Argent*; 89(1): 61-6, ene-feb 2001.
242. Petrola F. Fracasos y complicaciones de implantes – soluciones. *Rev. Asoc. Odontol. Argent.* 90(1): 16-20, ene-feb 2002.

243. Herédia Palau DA; Bustielo Rojas, JA. Criteria for success in dental implants. *Rev. Fed. Odontol. Colomb* (23):16-18, oct. 2005.
244. Petrola, F. Prótesis fija sobre implantes oseointegrados. *Rev. Asoc. Odontol. Argent.*; 91(1): 32-38, ene-mar. 2003
245. Cevallos – Lecaro, M; Šimunek A; Čermèková, E; Samer, K. Influencia del componente protésico en los valores de estabilidad de implantes endo-óseos clínicamente oseointegrados: un estudio piloto in vivo. www.ecuaodontologos.com/espanol/articulos_odont/9.html, 2007.
246. Salonen, MA; Ráustia, AM; Kainulainen, V; Oikarinen, KS. Factors related to Periotest values in endoseal implants: a 9 – year follow-up (Departament of Prosthetic Dentistry and Stomatognathic Phsiology, Oulu University Hospital, Finland). *J. Clin. Periodontol*, 1997; 24(4): 272-277.
247. Walker, L; Morris, HF; Ochi, S. Periotest values of dental implants in the first 2 years after second stage surgery: DIC R G interim report n° 8. *Dental Implant Clinical Research Group. Implant Dent*, 1997; 6: 207-212.
248. Luchetti, CG; Kitrilakis, AE. Comparative Study of Osseointegration in Smooth and Rough Implants. Pilot Evaluation with Periotest. *J. Dent. Res.*, 2001, 80(4): 952 abs 99.
249. Kitrilakis, AE et al. Evaluación de la oseointegración en prótesis fija sobre implantes utilizando el periotest. *Rev. Fac. Odont, UNLP*, 2003, 1(1): 68-74.
250. Drago CJ. A prospective study to assess osseointegration of dental endosseous implants with the periotest instrument. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl*, 2000; 15: 389-395.
251. Roynesdal AK, Ambjornsen E, Haanaes HR. A comparison of 3 different endosseus nonsubmerged implants in edentulous mandibles: a clinical report. *Int. J. Oral. Maxillofac. Impl*, 1999; 14: 543-548.
252. Gómez Román G, Lukas D. Influence of the implant prothese component on the Periotest value a study dove in vivo. *Quint. Int.* 2001; 32: 797-799.
253. Isidor F. Mobility assessment with the Periotest System in relation to histologic findings of oral implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl*, 1998; 13(3): 377-383.
254. Caulier H, Naert I, Kalk W, Jansen JA. The relationship of some histologic parameters, radiographic evaluations, and Periotest measurements of oral implants: an experimental animal study, (Department of Prosthetic Dentistry, Catholic University of Leuven, School of Dentistry, Belgium). *Int. J. Oral Maxillofac. Impl*, 1997; 12: 380-386.
255. Cranin AW, Degrado J, Kaufman M, et al. Evaluation of the Periotest as a diagnostic tool for dental implants. *J. Oral Implantol*, 1998; 24(3): 139-146.
256. Verhoeven JW, Cune MS, De Putter C. Reliability of some clinical parameters of evaluation in implant dentistry. *J. Oral rehabil*, 2000; 27: 211-216.
257. Aparicio C. The use of the Periotest value as the initial success criteria of an implant: 8-year report. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*, 1997; 17: 150-161.
258. Truhlar RS, Lauciello F, Morris HF, Ochi S. The influence of bone quality on Periotest values of endosseus dental implants at stage II surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 1997; 55 (12 supl.5): 55-61.
259. Meredith N, Friberg B, Sennerby L, Aparicio C. Relationship between contact time measurements and Periotest values when using the Periotest to measure implant stability. *International Journal of Prosthodontics*, 1998; 11(3): 269-275.
260. Faulkner MG, Wolfardt JF, Chan A. Measuring prothese component/implant Joint integrity with the periotest instrument. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl*, 1999; 14: 681-688.
261. García V, Luis F; Bahamondes B, Carlos; Goldmith G, Dan. Movilidad dentaria y amortiguación del periodonto: sistemas de evaluación. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Valparaíso*; 2(1): 38-47; julio 1997.
262. Hofbauer LC; Khosla S; Dunstan CR, et al; Spesberg TC; Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerine in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367-70.
263. Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, et al. Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of oscalcis across the menopausal transition. *Osteoporosis international* 2000. 11: 128-33.
264. Vedilei A. Manejo de la osteoporosis por el médico familiar. *Med. Fam. (Caracas)*; 9 (1): 67-73, en-jun 2001.
265. Cure, Carlos A.; Cure, Pablo E. Densidad mineral ósea y frecuencia de osteopenia y de osteoporosis de acuerdo con la edad en mujeres mayores de 50 años en la ciudad de Barranquilla. *Acta med. Colomb*; 25(1): 6-11, ene-feb. 2000.

266. Pizzolante, I; Rojas, E; Stulin, I; Cabrera, D; Escobar M. Evaluación de la densidad mineral ósea en pacientes tratadas con calcitonina, estrógenos omega-3 y ejercicios. *Salus militae*; 25(2): 40-46, jul-dic 2000.
267. Dieguez, V; Szemat, R; García, M; Di Capua, T; Jaime, J; Palacios, R; Martinez, O; Serva, L; Nava, L; Egea, A; Szemat Daher, R. Incidencia y epidemiología de la osteoporosis masculina en Venezuela. *Rev. Venez. Urol*; 48(1): 58-63, ene-jun. 2002.
268. Pavón, M; Arizaga, E. Valoración densitométrica en mujeres postmenopáusicas con sospecha de fracturas espontáneas y resultado terapéutico comparativo entre calcitonina y bifosfonatos. *Quito; sn*; 1999; X, 77p.
269. Díaz Salazar, J. Osteoporosis: diagnóstico, profilaxis y tratamiento. *Med. Interna Méx*; 13(3): 121-33 mayo-jun 1997.
270. Llaca Rodríguez, V; Aguilera Pérez, R; Ahued Ahued, R; Río de la Loza, F; Mendoza Torres, L; Coria Soto, I; Zambrano Castañeda M. Evaluación comparativa de la densidad mineral ósea en mujeres mejicanas entre el osteodensitómetro de rayos X y de ultrasonido. *Ginecol. Obstet. Méx*; 68(3): 113-20, mar.2000.
271. Restrepo Uribe, S; Serrano Rima; LF; Buitrago Hall, T. Estudio comparativo entre densitometría ósea por fotón dual y por ultrasonido: correlación entre densidad ósea, velocidad del sonido y dureza ósea. *Rev. Colomb. Reumatol*; 7(4): 352-70, dic 2000.
272. Minisola S, Ross R, Romagnoli E, D'Erasmus E, Manfredi G, Damián C, de Antoni F, Mazzuoli G. Universidad "La Sapienza", Roma, Italia. Osteocalcina sérica y densidad mineral ósea en varios sitios del esqueleto: Un estudio realizado con tres exámenes diferentes. *J Lab. Clin Med.* 129: 422-9. 1997.
273. Cins Molina, Fidencio; Delizé Hinojosa, M; Morales Torres, J. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo para la evaluación de las enfermedades metabólicas óseas. *Rev. Mex. Reumatol*; 13(4): 176-96, jul-ag 1998.
274. Suarez Zaldu R. Patologías y Tratamientos: Influencia sobre los marcadores bioquímicos óseos. Sociedad Uruguaya de Reumatología. Osteoporosis. Tomo 2. 2007.
275. Cebrero García ME. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo en lesionados medulares. Tesis doctoral, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Centro Superior. Ciencias Salud. 2004.
276. Ulla, María; Araujo, G; Giglione F; Fajreldines, F; Domingo, P; Noriega R; Rivoira, M. Efectos del alendronato oral, la hormonoterapia de reemplazo y la combinación de ambos sobre la masa ósea en mujeres postmenopáusicas: informe preliminar de un estudio comparativo. *Medicina (B. Aires)*; 57 (supl 1); 49-55, 1997.
277. Argentey J, Munós M. XXIX Congreso Ped. De Tenerife, 2002.
278. Suarez R. Integrante del "Grupo de Estudio de Osteopatías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología". Osteoporosis, Cap. 6, Caligráficos SA, 2002, Montevideo.
279. García-Pérez, MA; Moreno-Mercer J; Tarin JJ, CA. Relationship between PT, sex steroid and bone turnover markers measurements and bone density in recently postmenopausal women. Research Unit, Hospital Clínico Universitario de Valencia, 46010 Valencia, Spain. *Maturitas* 2003 May 30; 45(1): 67-74.
280. García-Pérez MA; Moreno-Mercer J; Tarin, JJ; Cano A. Bone turnover markers and PTH levels in surgical versus natural menopause. Research Unit, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain. *Calcif Tissue Int.* 2004 Feb; 74(2): 143-9.
281. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct; 89(10): 4904-9.
282. Schurman, L; Bague, A; Claus-Hermsberg, H; Messina, D; Negri, A; Sanchez, A. Guías para diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2004. Consenso de la SAO y de la AAOMM. *Revista Argentina de Osteología*, Año 2004. Volum 3 n° 3 p. 4 a 15.
283. Campusano, G; Uribe, O. Marcadores Bioquímicos en osteoporosis: una nueva opción para su estudio. *Med. Lab*; 7(2): 71-90, feb 1997.
284. August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(11): 1285-9; discussion 1290-1.
285. Duarte PM, César Neto JB, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent.* 2003; 12(4): 340-6.
286. Borsari V, Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, Chiesa R, Chiusoli L, Giardino R. Sandblasted titanium osteointegration in young, aged and ovariectomized sheep. *Int J Artif Organs* 2007. Feb; 30(2): 163-72.

287. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1998 Mar-Apr, 13(2): 183-9.
288. Sakakura CE, Giro G, Gonçalves D, Pereira RM, Orrico SR, Marantonio E Jr. Radiographic assessment of bone density around integrated titanium implants after ovariectomy in rats. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Apr; 17(2): 134-8.
289. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K, Yamaguchi A. Bone reactions to screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Apr; 87(4): 411-8.
290. Cho P, Schneider GB, Kellogg B, Zaharias R, Keller JC. Effect of glucocorticoid – induced osteoporotic – like conditions on osteoblast cell attachment to implant surface microtopographies. *Implant Dent* 2006 Dic; 15(4): 377-85.
291. Gabet Y, Müller R, Levy J, Dimarchi R, Chorev M, Bab I, Kohavi D. Parathyroid hormone 1-34 enhances titanium implant anchorage in low-density trabecular bone: a correlative micro – computed tomographic and biochemical analysis. *Bone* 2006 Aug; 39(2): 276-82. Epub 2006 Apr 97.
292. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 2005; 36 (7-8): 630-44. Epub 2005 Sep 6.
293. Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health-implications for dentistry. *Dent Clin North Am*. 2005 Apr; 49(2): 463-84.
294. Keller JC, Stewart M, Roehm M, Schneider GB. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004 Sep-Oct; 19(5): 687-94.
295. Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004; 13(1): 79-87.
296. Fini M, Giavaresi G, Greggi T, Martini L, Aldini NN, Parisini P, Giardino R. Biological assessment of the bone-screw interface after insertion of un coated and hydroxyapatite-coated pedicular screws in the osteopenic sheep. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Jul 1; 66(1): 176-83.
297. Elsubeihi ES, Zarb GA. Implant prosthodontics in medically challenged patients: the University of Toronto Experience. *J Can Dent Assoc*. 2002 Feb; 68(2): 103-8.
298. Hwang D; Wang HL. Medical contraindications to implant therapy. Part II: Relative contraindications. *Implant Dent*. 2007 Mar; 16(1): 13-23.
299. Sachse A, Wagner A, Keller M, Wagner O, Wetzel WD, Layher F, Venbrocks RA, Hortschansky P, Pietraszczuk M, Wiederanders B, Hempel HJ, Bossert J, Horn J, Schmuck K, Mollenhauer J. Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep. *Bone*. 2005 Nov; 37(5): 699-710. Epub 2005 Sep 1.
300. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Krajewski A, Ravaglioli A, Belmonte MM, Biagini G, Giardino R. Biocompatibility and osseointegration in osteoporotic bone. *J. Bone Joint Surg Br*. 2001 Jan; 83(1): 139-43.
301. Colmanetti, Alexandre; Pereira, Kleber Fernando; Chopard, Renato Paulo. New bone formation in the female rabbit tibia. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 Jan; 60(1): 134.
302. Moheng P, Feryn JM. Clinical and biologic factors related to oral implant failure: a 2-year follow-up study. *Implant Dent*. 2005 Sep; 14(3): 281-8.
303. Reinhardt RA, Sanderfer VJ, Meinberg TA, Nummikoski P, Lee HM, Marx DB. Local biochemical markers of bone turnover: relationship to subsequent density of healing alveolar bone defects. *J Clin Periodontol*. 2004 Mar; 31(3): 223-8.
304. Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, Takeda H, Araki H, Shin K, Okuda K, Miyata T, Yoshie H. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002 Dec; 13(6): 637-43.
305. Hormaza, M; Delgado, J; Martinez, L; Acosta, D; Agudelo, M; Verdugo, A. Utilidad de la osteocalcina y los N-telopeptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev. Colomb. Menopaus*; 7(2): 185-192, mayo-ago. 2001.
306. Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, Luan Q, Iwayama Y. Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2001 Apr; 12(2):109-14.
307. Amorin MA, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RM. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int*. 2007 May; 18(5): 703-9.

308. Lugero GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König B Jr, Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent.* 2000; 9(4): 303-9.
309. Chandrakeerthi CM, Nagy TR, Lemons J, Mc Cracken M. Dual-energy x ray absorptiometry analysis of implants in rat tibiae. *Implant Dent.* 2005 Sep; 14(3): 294-300.
310. Ponce, G; Fajardo, MA; Ortiz, S; Pérez, A; Soto, P; Stickar, S; Nieva, A; Zeni, S; De Portela, ML. Calcio y deoxipiridinolina en tres muestras distintas de orina e ingesta de calcio: interrelaciones. *Acta Bioquím. Clin Latinoam;* 36(4): 583-592, dic 2002.
311. Tortamano Neto, P; Camargo, L; Otavio A; Veiga L. Clinical criteria of initial stability and bone quality for the immediate loading of osseointegrated implants. *Implant News;* 1(1):61-66, jan-feb 2004.
312. Buchmann R, Khoury F, Faust C, Lange DE. Peri-implant conditions in periodontally compromised patients following maxillary sinus augmentation. A long-term. *Clin Oral Implants Res.* 10, 103-110, 1999.
313. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. In *J Oral Maxillofac Implants.* 2003 Mar-Apr; 18(2): 218-23.
314. Degidi M, Piattelli A. Immediately loaded bar-connected implants with an anodized surface inserted in the anterior mandible in a patient treated with diphosphonates for osteoporosis: a case report with a 12-month follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003; 5(4): 269-72.
315. Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Gauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005 Aug; 37(2): 204-10.
316. Shanbhag AS. Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006 Apr; 14(4):215-25.
317. Wang HL, Weber D, Mc Cauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol.* 2007 Mar; 78(3): 584-94.
318. Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Du ZJ, Yang JH, Liu M, Li XM. Oestrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr; 33(3): 279-85.
319. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent.* 1998 Sep; 19(9): 859-62.
320. Januario AL et al. Effect of calcitonin on bone formation around titanium implant. A histometric study in rabbits. *Braz Dent J.* 2001; 12(3): 158-62.
321. Duarte PM et al. Effect of estrogen and calcitonin therapies on bone density in a lateral area adjacent to implants placed in the tibiae of ovariectomized rats. *J Periodontol.* 2003 Nov; 74(11): 1618-24.
322. Toffler M. Osteotome-mediated sinus floor elevation: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004 Mar-Apr; 19(2): 266-73.
323. Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gomez-Pellico L, Blanco L, Alobera MA, Tresguerres JA. Local administration of growth hormone enhances peri-implant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Dec; 13(6): 631-6.
324. Luchetti, CG; Kitrilakis, AE. Comparative study of osseointegration in Smooth and Rouge Implants Pilot Evaluation with Periotest. *J Dent Res;* 2001, 80(4): 952 abs 99.
325. Kitrilakis, AE et al. Evaluación de la oseointegración en prótesis fija utilizando el periotest. *Rev Fac Odont UNLP,* 2003, 1(1): 68-74.
326. Stanford CM, Schneider GB. Functional behaviour of bone around dental implants. *Gerodontology.* 2004 Jun; 21(2): 71-7.