

La resorción como proceso inflamatorio. Aproximación a la patogenia de las resorciones dentaria y periodontal



Del Nero-Viera,
Guillermo

Resorption as an inflammatory process. An approach to the pathogenesis of dental and periodontal resorptions

Del Nero-Viera, Guillermo

Doctor en Medicina y Cirugía.
Estomatólogo.

Resumen: Se considera aquí a la resorción (inflamación) y a la reparación como dos fases de un conjunto: 1º) la fase de resorción, catabólica o destructiva y 2º) la fase reparativa, anabólica o de síntesis. La similitud de los agentes agresores, de las citocinas intermedias y de las formas de reparación permiten pensar que las resorciones dentarias y óseas de causa local son fenómenos inflamatorio-reparativos asentados sobre tejidos mineralizados. Se justifica este concepto unificador de las patogenias de la resorción y de la inflamación. Se recuerdan, a la luz de los conocimientos clásicos, los agentes agresores (las etiologías) y los fundamentos sobre el origen, desarrollo, grupos celulares y factores humorales que regulan las inflamaciones y las resorciones (la patogenia). Se analizan los últimos hallazgos que explican el por qué y el cómo las células blásticas (osteoblastos y odontoblastos), a través del sistema autocrino-paracrino RANK-RANKL-OPG, son imprescindibles en los procesos de clastogénesis y de resorción-reparación dentaria y periodontal de causa local.

Palabras clave: Resorción, Reabsorción, Absorción, Inflamación, Osteitis, Periodontitis, Dentinitis, Cementitis, Amelitis, Clastos, Clastogenia, Sistema RANK-RANKL-OPG.

Abstract: Resorption (inflammation) and repair are considered two phases of a whole: 1) the resorptive, catabolic or destructive phase and 2) the repairing, anabolic or synthesis phase.

The similarity of the aggressive agents, intermediating cytokines and the restorative forms allows us think that dental and bone resorptions of local origin are inflammatory-repairing processes located in mineralised tissues. This unifying concept is justified by the resorption and inflammation pathogenesis. The aggressive agents (the aetiologies), the basics about the origins, development, cell groups and humoral factors that regulate inflammations and resorptions (the pathogenesis) are reviewed based on classical knowledge. Recent findings that explain why and how blast cells (osteoblasts and odontoblasts), through the RANK-RANKL-OPG autocrine-paracrine system are essential in the clastogenesis and the dental and periodontal resorption-repairing processes of local origin are analysed.

Key words: Resorption, Reabsorption, Absorption, Inflammation, Osteitis, Periodontitis, Dentinitis, Cementitis, Amelitis, Clasts, Clastogenesis RANK-RANKL-OPG system.

Correspondencia

Guillermo Del-Nero Viera
León y Castillo 18, 1º
35003 Las Palmas de G.C.

BIBLID [1138-123X (2005)10:5-6; septiembre-diciembre 497-640]

Del Nero-Viera, G. La resorción como proceso inflamatorio. Aproximación a la patogenia de las resorciones dentaria y periodontal. RCOE 2005;10(5-6):545-556.

Introducción

Habitualmente el conocimiento científico se alcanza al final de una ruta con múltiples etapas. El logro de cada una de las etapas sirve de soporte para poder incrementar los conocimientos en la siguiente. Así se avanza.

En el inicio de la ruta científica está la observación de un fenómeno, su análisis y su descripción. A ello le sigue la proposición de una hipótesis de trabajo razonable que sirva para explicar el fenómeno observado y analizado. El camino hacia el conocimiento de la verdad culmina con la aplicación del método científico adecuado que sirva para demostrar si la hipótesis propuesta es falsa o puede aceptarse, provisionalmente, como verdadera.

Los trabajos que se aportan representan las primeras etapas de la ruta hacia el conocimiento de la patogenia de las resorciones dentarias y óseas de causa local. Como hipótesis, y a la luz de los conocimientos actuales, se propone considerar a estas resorciones como fenómenos inflamatorio-reparativos asentados en tejidos mineralizados, tanto si estos están vascularizados como si son avasculares.

El autor, clínico, deja en manos de investigadores expertos la demostración final de la falsedad de la hipótesis que aquí se propone.

Justificación. Múltiples coincidencias permiten pensar que las resorciones dentarias y óseas de causa local son fenómenos inflamatorios asentados sobre tejidos mineralizados. Entre ellas están que la inflamación es la respuesta universal del organismo a la agresión, que idénticos agentes agresores, físicos, químicos y/o biológicos, provocan inflamación en los tejidos

blandos y resorción en los tejidos duros, que las citocinas pro-inflamatorias son las mismas que las pro-resortivas, que los clastos son macrófagos especializados en la destrucción de tejidos mineralizados, y que los tejidos conectivos blandos y duros tienen formas semejantes de reparación.

Resorción. El autor propone definir la resorción como la pérdida de sustancia de cualquier tejido mineralizado, mediada por sistemas celulares y humorales propios. Los cuatro tejidos mineralizados de nuestra economía, hueso, cemento, dentina (fracción mineralizada del complejo funcional dentino-pulpar) y esmalte, ofrecen diferentes grados de resistencia a la resorción (fig.1). El hueso presenta la mayor labilidad y el esmalte la menor. El hecho de que el tejido óseo sea el menos resistente a la resorción es aprovechado para desplazar y reemplazar dientes mediante fuerzas controladas (ortodoncia); y el hecho de que el esmalte sea el más resistente ha inducido a pensar que no sufre resorciones. La resorción que sufren todos los tejidos duros de los dientes temporales durante el cambio es considerada fisiológica. En los dientes definitivos, se consideran fisiológicas las resorciones menores (nivel microscopio óptico) auto-reparables que ocurren, fundamentalmente, en el cemento de las superficies radiculares mesiales y en las paredes del foramen apical (transposición a distal), como efecto de las tensiones que se generan durante la deriva natural de los dientes hacia la línea media. El resto de las resorciones dentarias, sean de causa general o local, se consideran patológicas.

Concepto unificador de la resorción y de la inflamación. La resorción considerada como la inflamación de un tejido mineralizado.

Se opina, con algún otro¹, que toda resorción patológica de causa local es el efecto de la inflamación asentada sobre un tejido mineralizado. Esto se ha sugerido al observar, entre otras cosas, que las citocinas pro-inflamatorias son esencialmente las mismas que las citocinas pro-resortivas y que lo único que varía es el tipo de tejido (en este caso mineralizado) donde la inflamación se asienta. Según este criterio, toda resorción patológica de causa local sería un proceso mediado por complejas interacciones entre factores humorales locales (citocinas) y elementos celulares (monocitos y clastos multinucleados) especializados en la destrucción de tejidos duros.

La agresión, la inflamación y la reparación (fig. 2). Estos tres acontecimientos forman un conjunto secuencial de fenómenos asociados en el espacio. La inflamación es la respuesta universal del organismo a la agresión suficiente y no letal. La inflamación-reparación representa la exacerbación de los fenómenos del metabolismo en los que la inflamación se corresponde con su fase catabólica o destructiva y la reparación con su fase anabólica o de síntesis. La inflamación es un proceso dinámico que puede desarrollarse en un periodo de tiempo corto (fase aguda) o largo (fase crónica), pudiendo esta a su vez reagudizarse. La inflamación precisa de vasos por lo que es propia de tejidos vascularizados (inflamación primaria o por primera intención); no obstante los tejidos avasculares también se inflaman^{2"} si son invadidos

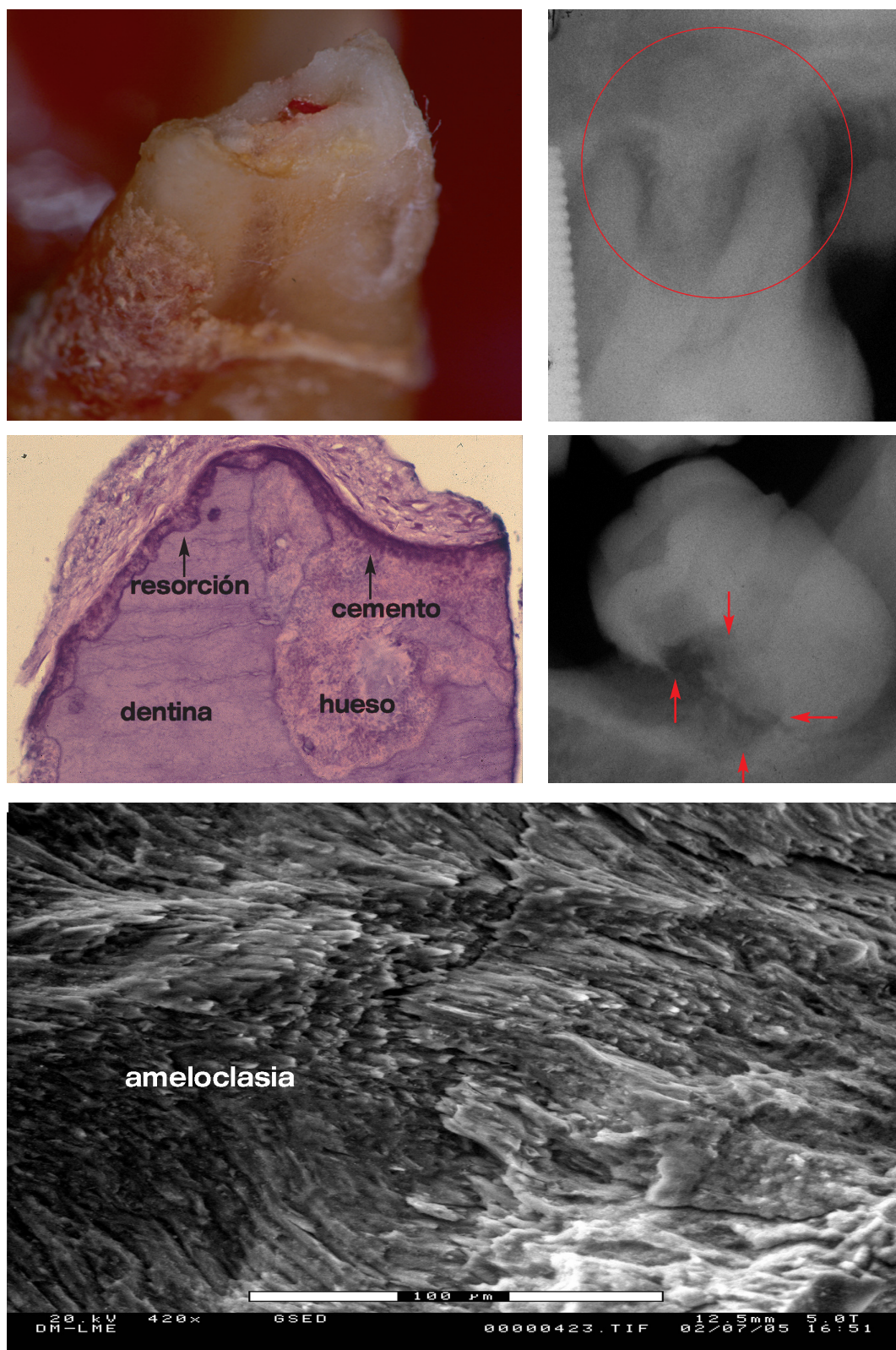


Figura 1. Fila superior: Resorción cementodentinaria apical. RX: resorción cementodentinaria apical y ósea periapical. Fila central: Corte histológico: resorción cementodentinaria y reparación ósea mataplásica (anquilosis). RX: resorción de los cuatro tejidos mineralizados. Fila inferior: Resorción de la cara interna del esmalte cervical, ameloclasia (ESEM).

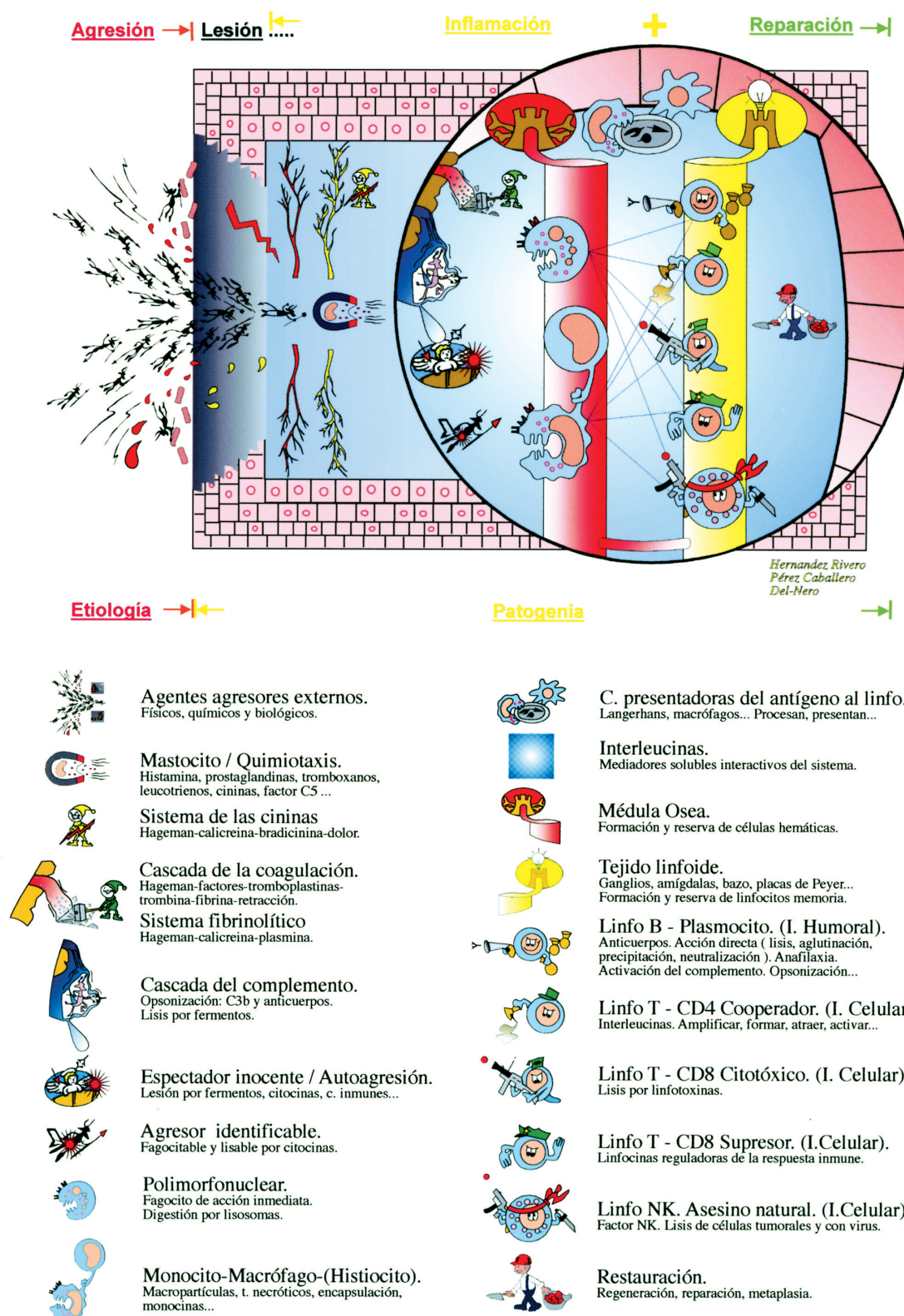


Figura 2

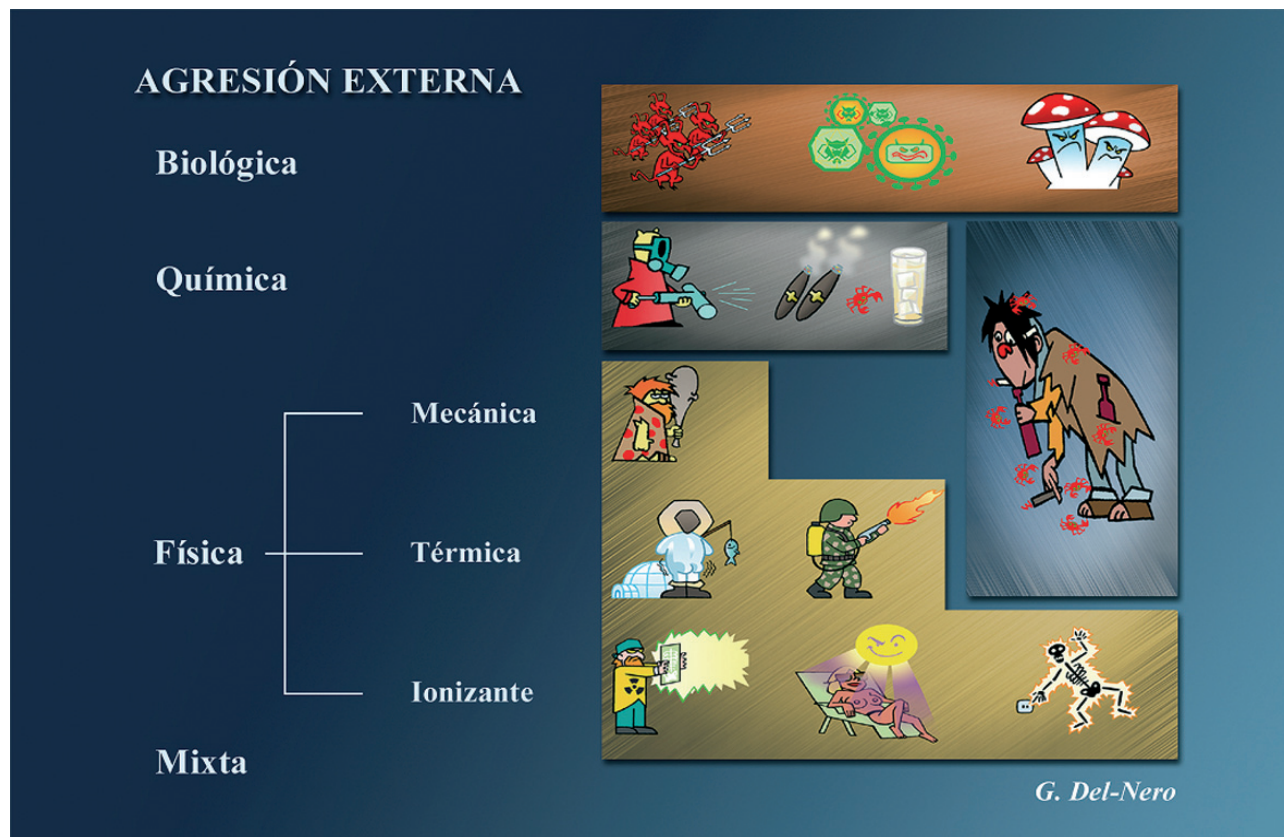


Figura 3. **Biológica.** Bacterias, virus, hongos, tejidos degradados, injertos,... Los gérmenes (infección) son agresores potentes que complican, agudizan, multiplican, agravan y mantienen en el tiempo la respuesta inflamatoria.

Química. Ácidos, álcalis, tóxicos,... Los ácidos como el ortofosfórico o el cítrico; los álcalis como el hipoclorito sódico o el hidróxido cálcico; el alcohol o el agua oxigenada producen daño severo en los tejidos orgánicos y desnaturalización en los tejidos mineralizados.

Físico-mecánica. Presiones, traumatismos, cuerpos extraños,... pueden producir respuesta inflamatoria por agresiones que van, desde leves alteraciones en la membrana celular hasta masivas destrucciones tisulares. Los cuerpos extraños (como los dientes reimplantados tardíamente) de componente orgánico escaso (con pulpectomía correcta), se comportan como agentes (físico-químicos) de agresividad baja pero persistente y duradera. Ello justifica la cronicidad, irreversibilidad y escasa sintomatología de las resorcciones «por sustitución» con anquilosis.

Físico-térmica. Aumentos locales significativos de temperatura desnaturalizan las proteínas y estimulan la respuesta inflamatoria (como el mal uso intraconductos de: fresas de gastes, diatermia, instrumentos calientes,...)

Física-ionizante. Los RX, la radioterapia, los rayos actínicos, los ultravioletas, la corriente eléctrica alterna, la galvánica... producen muerte celular, acumulación de alteraciones en el ADN, inflamación, destrucción tisular...

Agresión mixta. Lo habitual es que la agresión sea combinada. Para que la respuesta inflamatoria persista se precisa de una agresión permanente. La infección sobreañadida sobre estructuras previamente dañadas por otros agentes, es el principal factor de mantenimiento de la respuesta inflamatoria que justifica la cronicidad, la agresividad, la gravedad y el carácter progresivo de este proceso.

por vasos (tejido de granulación) procedentes de los tejidos vascularizados e inflamados contiguos; en este sentido los tejidos avasculares (duros o blandos) sufren una inflamación

secundaria o por segunda intención. Ya que todos los tejidos dentarios duros son avasculares, toda resorción dentaria (inflamación secundaria) precisa de la inflamación primaria del

tejido pulpar (resorción pulpógena, endodontógena o «interna») o de los tejidos vascularizados peridentarios (resorción periodontógena o «externa»).

Tabla 1. Vías y fuentes de infección para los entornos dentarios

Para el entorno pulpar	Para el entorno periodontal
Caries	Surco gingival
Exposición directa o indirecta	Exposición: avulsiones, fisuras, fracturas...
Periodonto infectado	Pulpa necrótica infectada vía:
Anacoresis en pulpa muerta	foramen apical y accesorios, túbulos dentinarios abiertos...
aséptica	

Las características de la respuesta inflamatoria dependen, básicamente, de dos factores: 1) el carácter o tipo del agente agresor y 2) la capacidad de defensa del huésped u hospedador.

El carácter del agente agresor (fig.3). La agresión puede ser física, química, biológica o mixta^{2**3*5}. La agresión física puede ser de tipo mecánico (traumatismos, tensiones, cuerpos extraños, etc.), de tipo térmico (frío o calor extremos), de tipo eléctrico y/o por radiaciones ionizantes. La agresión química puede ser por ácidos, álcalis, tóxicos, venenos, etc. La agresión biológica por la acción de los microorganismos (bacterias, virus, hongos, etc.), o por la de sus fermentos, toxinas y antígenos, por problemas de histocompatibilidad o por productos de degradación tisular, restos necróticos, etc. La inflamación que responde a la agresión de microorganismos se conoce como infección. La infección potencia, agudiza, complica y frecuentemente es la que mantiene en el tiempo la respuesta inflamatoria. Las fuentes y vías para la infección pulpar son: la caries, la exposición directa o la indirecta, el periodonto infectado y la sangre, por anacoresis (anidación) de gérmenes en una pulpa necrótica previamente aséptica. Las fuentes y vías para la infección periodontal son: el surco gingival, la exposición directa

por avulsiones, fisuras o fracturas, y la pulpa infectada a través del foramen apical, de los accesorios o de los túbulos dentinarios abiertos (tabla 1). La agresión suele ser mixta por suma de varios agentes agresores simultáneos o sucesivos; la suma de agresiones (factores de mantenimiento), incluso separados en el tiempo, es la situación más común y la que justifica el carácter duradero y progresivo de algunas resorciones.

La capacidad de defensa del hospedador. Las defensas pueden estar normales, como ocurre en las personas sanas, pueden estar sobreexcitadas como en el caso de los pacientes alérgicos o pueden estar deprimidas cual ocurre en los enfermos con inmunodeficiencias, en los sometidos a radioterapia o en los tratados con fármacos inmunosupresores. Una necrosis pulpar puede ser una situación muy grave en un paciente inmunodeprimido y banal, salvo complicaciones, en un paciente con las defensas normales.

La capacidad de defensa del hospedador está condicionada por variables tales como la magnitud del daño causado o el carácter del entorno medioambiental.

Si se analiza la inflamación en función de la magnitud del daño tisular causado (grado de lesión celular viable/necrosis) se aprecia que a una

lesión tisular leve, moderada o severa, suele corresponder una respuesta inflamatoria leve, moderada o severa; o lo que es lo mismo, que la intensidad de la reacción es directamente proporcional al grado de la lesión y a las posibilidades de eliminación de los tejidos dañados no viables. Así, la fractura conminuta implica mayor gravedad que la simple, tanto si es ósea como si es dentaria o el aplastamiento de los tejidos (por ejemplo, por una luxación con intrusión dentaria) conlleva mayor reacción inflamatoria que la lesión periodontal por una punción (por ejemplo, por una anestesia intraligamentosa). La agresión y la inflamación producen lesión y necrosis tisular, y estas retroalimentan la inflamación.

Si se analiza la incidencia que tienen las características del entorno en el tipo de respuesta inflamatoria, por ejemplo en el campo oral, observamos que el periodonto, ricamente vascularizado, es un medio «abierto» tanto a la inflamación (aguda o crónica) como a las diversas formas de reparación; por el contrario, el espacio pulpar «cerrado», las paredes dentinarias inextensibles y la vascularización pulpar «única» del diente maduro, son tres determinantes que suelen condicionar una respuesta inflamatoria pulpar de tipo compartimental que recuerda a la que ocurre en la cabeza femoral⁶ o en el espacio endocraneal. Si la vascularización transapical «única» está muy comprometida y/o si la inflamación pulpar es aguda y masiva, el resultado es la muerte pulpar total y con ella el cese de toda posibilidad de cualquier tipo de resorción/reparación «interna». En esta situación, la pulpa necrosada (habitualmente in-

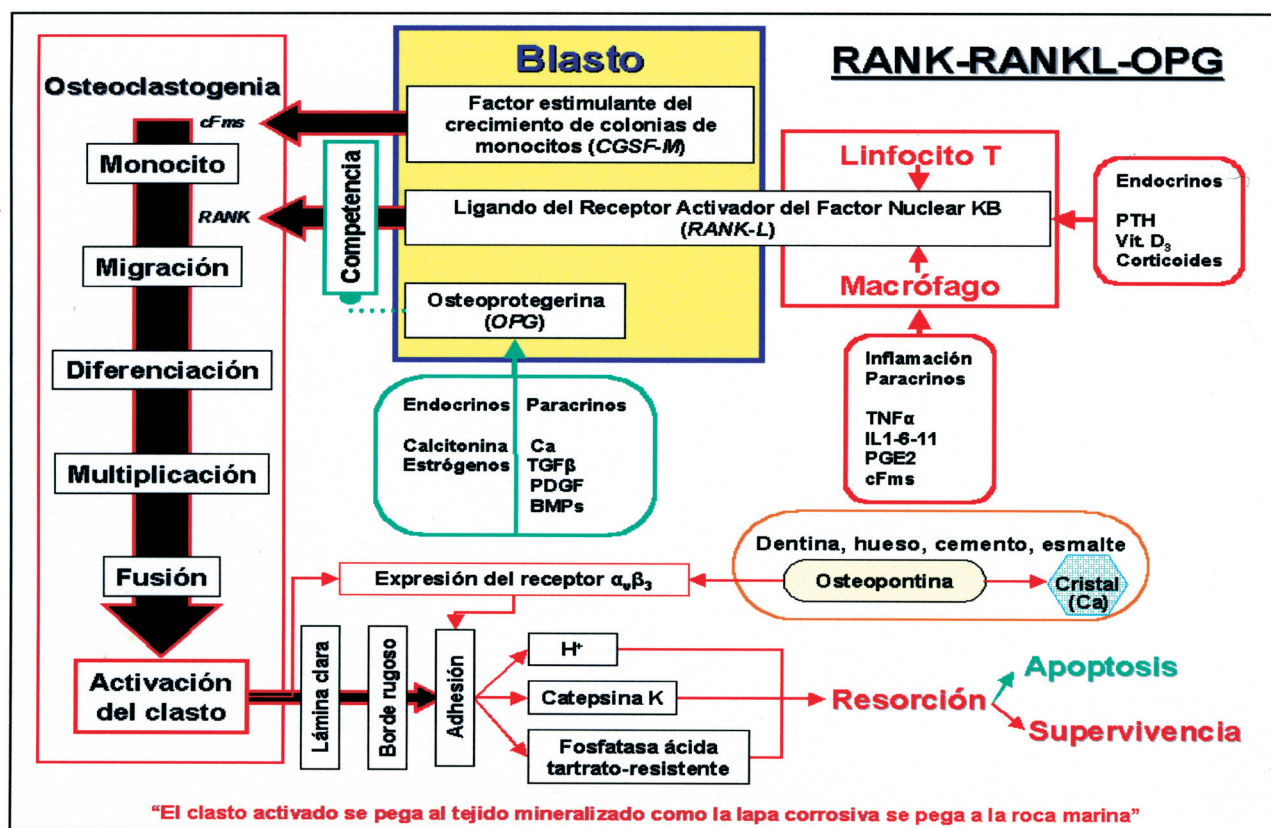


Figura 4. **Interacción blasto-clasto.** Los blastos (cuadrado amarillo, rectángulos superior y medio) expresan el CGSF-M y el RANKL que interaccionan con los receptores cFms y RANK de los preclastos.

Osteoclastogénesis (columna izquierda). Por esas interacciones, los precursores de los clastos migran, se diferencian, se multiplican, se fusionan y se activan.

Activación del clasto, resorción (fila inferior). Consiste en: organización del citoesqueleto, formación de la lámina clara y del borde rugoso, expresión de receptores de adhesión para la osteopontina (puente de unión con los cristales de los tejidos duros), acidificación del espacio subclástico por bombeo de hidrogeniones, secreción de fermentos proteolíticos y resorción de los tejidos mineralizados subyacentes.

Apoptosis del clasto, limitación de la resorción (blasto: cuadrado amarillo, rectángulo inferior). La OPG (blasto) interacciona de forma autocrina con el RANKL (blasto) como receptor señuelo competidor del RANK (clasto), facilitando la apoptosis de este y limitando la resorción de las estructuras mineralizadas.

Las células hematopoyéticas, las cardíacas, las pulmonares, los osteoblastos... son fuentes importantes de OPG.

Potenciación de la resorción (rectángulo superior derecho). Las citocinas proinflamatorias atraen y activan a los linfocitos. Los linfocitos activados son una fuente importante de RANKL que potencia la resorción de las estructuras mineralizadas al posibilitar la supervivencia de los clastos.

Patologías extremas. Por el exceso del RANKL, la osteoporosis, y por el exceso de la OPG, la osteopetrosis.

fectada) pasa a ser una fuente inagotable de agresión biológica para los tejidos periodontales, potenciando las resorciones ósea y dentaria «externa».

Las defensas. Las defensas se estructuran en cuatro grupos celulares (1.

mastocitos y basófilos, 2. granulocitos y monocito-macrófagos, 3. células presentadoras del antígeno y 4. linfocitos) y en cuatro sistemas enzimáticos plasmáticos (1. de las cininas, 2. del complemento, 3. de la coagula-

ción y 4. fibrinolítico). Los granulocitos y el sistema monocito-macrófago representan la defensa innata, inespecífica y de acción inmediata; los linfocitos representan la defensa adquirida, específica y duradera, tanto en su

vertiente humoral a cargo de los linfocitos B formadores de anticuerpos, como en su aspecto celular a cargo de los distintos tipos de linfocitos T. Los cuatro grupos celulares y los cuatro sistemas plasmáticos son interactivos y conforman un complejo sistema defensivo totalmente integrado. La inflamación empieza en los endotelios de los vasos de la microcirculación. Mastocitos y basófilos (inflamocitos) desgranulan histamina y heparina que, junto con los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos...) derivados de la membrana celular lesionada, actúan sobre los vasos y atraen células defensivas al foco de la lesión. La acumulación local de células inflamatorias es el infiltrado inflamatorio. Toda inflamación comporta algún grado de autoagresión por el denominado daño al espectador inocente o daño colateral (fig. 2).

A continuación se hace un análisis esquemático de la fisiopatología de los osteoclastos y de los odontoclastos, considerados todos como células inflamatorias especiales, como macrófagos especializados en la resorción de los tejidos óseos y dentarios mineralizados.

Los osteoclastos (fig.4). Son las células resortivas por excelencia; pertenecen a la estirpe de los monocito-macrófagos. Son células móviles, grandes, multinucleadas, con una zona clara y un borde rugoso en cepillo que viven alrededor de dos semanas y desaparecen por apoptosis (muerte celular programada por la fragmentación en partículas con membrana que permite su fagocitosis sin inflamación). Son las responsables de la destrucción de las partes orgáni-

ca e inorgánica de la fracción mineralizada del hueso. Son activas tanto en los procesos de la renovación fisiológica del hueso como en los de su pérdida patológica.

Mecanismo de fijación de los osteoclastos (fig. 4). El osteoclasto se adhiere al hueso mineralizado como la lapa corrosiva lo hace a la roca marina. Si está activado se adhiere a la superficie ósea mineralizada expuesta, a través de la expresión en superficie del receptor $\alpha\text{v}\beta 3$. Este receptor es una proteína transmembrana, cuyo extremo intracelular está unido al citoesqueleto de actina y cuyo extremo extracelular se une a la osteopontina, una de las integrinas de adhesión que se fijan al calcio de los cristales de hidroxiapatita del hueso (privado de su capa orgánica protectora).

Mecanismo de acción de los osteoclastos (fig. 4). Ácidos como el cítrico y el láctico, liberados por las vesículas secretoras y por las mitocondrias disuelven las sales óseas^{7**}. La anhídrida carbónica II cataliza la reacción entre el anhídrido carbónico y el agua formando ácido carbónico, inestable, que se disocia liberando iones H^+ (protones) que son bombeados al espacio subclástico. En un medio hermético, periféricamente sellado, se crea un

microambiente de extrema acidez en el que se disgregan los cristales de hidroxiapatita^{8**}. La disolución de cristales pequeños parece completarse en el interior de vacuolas intracelulares^{9*}. Fermentos proteolíticos, como la cisteinoproteinasa ácida, la cathepsina K y las collagenasas y metaloproteinasas neutras, destruyen la fracción orgánica^{7**8**}. Los osteoclastos multinucleados y algunos mononucleados (monocitos) con potencial resortivo son positivos a la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), que se usa como su marcador más característico^{7**}.

Sistemas de control de los osteoclastos (fig.4 y tabla 2). Factores sistémicos (endocrinos) y factores locales (citocinas), a través del sistema RANK-RANKL-OPG (paracrino-autocrino), común a ambos, determinan el grado de acción osteoclástica (resorción).

Factores sistémicos. Los osteoclastos obedecen a factores sistémicos tanto en el marco fisiológico, para mantener los niveles séricos de calcio, renovación para prevenir la fatiga ósea, etc., como en el marco patológico.

El metabolito activo de la vitamina D, 1,25 dihidroxicolecalciferol, incrementa el poder de resorción de los osteoclastos sin aumentar su número. Los estrógenos constituyen un inhibi-

Tabla 2. Controles endocrinos, paracrinos y autocrinos de la resorción - reparación

Estimulación de la clastogenia Potenciación de la resorción	Inhibición de la clastogenia Potenciación de la reparación
PTH, Vit. D3, Glucocorticoides y H. Tiroideas Citocinas proinflamatorias: TNF α , IL1-6-11, PGE2... RANKL y M-CSF (blasto)-RANK y c-Fms (clasto)	Calcitonina y Estrógenos Ca, P, TGF β , IGF, PDGF, BMPs... OPG (blasto)

dor endógeno de la resorción ósea. Los osteoclastos tienen receptores para la calcitonina tiroidea, su principal inhibidor, pero carecen de receptores para la parathormona por lo que la función osteoclástica está mediada por la presencia de los osteoblastos^{10**}.

Factores locales. La proliferación, diferenciación y activación de los osteoclastos también está vinculada a factores inflamatorios locales pro-resortivos como la prostaglandina (PG) E2, las interleucinas (IL) 1, 6 y 11, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o el factor estimulante del crecimiento de colonias de monocito-macrófagos (M-CSGF).

El sistema RANK-RANKL-OPG en relación con el hueso. Datos recientes^{11*,12**,13**} indican que factores producidos por los osteoblastos (células estromales) intervienen en la maduración de los pre-osteoclastos estimulando sus receptores relacionados con el del factor de necrosis tumoral alfa.

De parte de los osteoblastos están los factores M-CSGF, ya citado, la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kB (el RANKL, una proteína transmembrana).

De parte de los pre-osteoclastos están, el receptor activador del factor nuclear kB (RANK) para su ligando, el receptor c-Fms para el factor estimulante del crecimiento de colonias y el receptor $\alpha v \beta 3$ para las integrinas de adhesión.

Los factores solubles y los receptores forman un sistema doble, de activación y de inhibición de la osteoclastogénesis tal como se verá a continuación.

La activación de la osteoclastogénesis (fig. 4). La maduración de los monocitos hacia osteoclastos se pro-

duce según un conjunto de estimulaciones en cadena. Inicialmente el RANKL y el M-CSGF, provenientes de los osteoblastos, estimulan la diferenciación y la multiplicación de los pre-osteoclastos. Posteriormente provocan la fusión celular dando origen a policariocitos grandes, multinucleados e inactivos. Finalmente desencadenan los procesos necesarios para la activación de los osteoclastos que consisten, básicamente, en la polarización de su citoesqueleto de actina, la expresión del borde rugoso y de la lámina clara, la formación de anhidrasa carbónica II, de TRAP, de catepsina K y de otras proteinasas y la expresión de receptores para la calcitonina tiroidea y para las proteínas de adhesión (como la osteopontina, la fibronectina o la sialoproteína ósea).

De gran interés es el hallazgo de que los linfocitos T son una importante fuente de RANKL en el hueso. Su activación causa un incremento de la osteoclastogénesis y de la resorción ósea. Ahora se entiende mejor por qué la inflamación aguda o crónica y ciertas leucemias están implicadas en la pérdida ósea patológica; la interacción masiva RANKL-RANK aumentaría la supervivencia del osteoclasto retrasando su apoptosis y haciendo posibles varios ciclos de actividad osteoclástica que resultarían en una mayor resorción ósea^{11*}. Entendemos que estos hallazgos recientes refuerzan y dan soporte al concepto unificador de la «resorción como inflamación».

La inhibición de la osteoclastogénesis (fig. 4). La osteoprotegerina (OPG) es un receptor proteico soluble expresado por una gran variedad de células: osteoblastos, cardíacas, pulmonares, intestinales, renales, hematopoyéti-

cas, inmunocitos, etc. La OPG segregada por el osteoblasto tiene capacidad para unirse al RANKL segregado por la propia célula, actuando como un receptor señuelo competidor del RANK expresado por el osteoclasto. Esta competencia con el receptor RANK impide la interacción RANKL-RANK, inhibe la diferenciación, la maduración y la activación del osteoclasto, posibilita su apoptosis y disminuye la resorción ósea.

Los factores que condicionan la relación entre el RANKL y la OPG (ambos expresados por los osteoblastos) determinan la relación entre el grado de resorción y el de síntesis ósea. Sus patologías extremas serían: por exceso de ligando del RANK, la osteoporosis, y por exceso de OPG, la osteopetrosis.

A continuación se consideran en relación con el diente y con el hueso periodontal, los últimos hallazgos sobre el comportamiento de las células y factores humorales recién analizados en relación con la fisiopatología ósea general.

Los odontoclastos. Son células de la estirpe monocítica similares a los osteoclastos, si bien su tamaño, su zona clara y su número de núcleos suelen ser menores. Son los responsables de la destrucción de las fracciones orgánica e inorgánica de la parte mineralizada de los tejidos duros de los dientes, tal y como los osteoclastos lo son de las de los huesos.

Aparecen sobre las estructuras mineralizadas de los dientes definitivos solamente en condiciones patológicas^{10**}. Actúan como macrófagos específicos, como células inflamatorias especializadas en todo tipo de resorción dentaria. El ritmo de la

resorción será rápido si hay contaminación con microorganismos (infección), situación inadecuadamente conocida como «reabsorción inflamatoria». En ausencia de infección el ritmo será lento, como lo es el que se da en condiciones fisiológicas en el hueso, y acorde con la tasa de remodelado óseo anual adecuada a la edad («reabsorción por sustitución»⁴).

Los odontoclastos son los macrófagos de los tejidos dentarios duros, no de los blandos. Un factor protector, quizás ligado a la presencia de las células epiteliales residuales de Malassez y/o a la integridad de las capas orgánicas y no mineralizadas de dentinoblastos-predentina o de cementoblastos-precemento, parece impedir la acción odontoclástica sobre la fracción mineralizada de la dentina, del cemento y del esmalte en los dientes definitivos erupcionados^{10**}. La salud e integridad de la capa de epitelio reducido del esmalte protege la estructura adamantina de los dientes que aún no han erupcionado.

Visto de otra forma, parece haber tres condicionantes primarios para que se estimule la odontoclastogenia y para que los odontoclastos produzcan resorción dentaria (cementitis, dentinitis y/o amelitis): 1º) la lesión previa de la delgada capa orgánica (centésimas de mm) que recubre y protege las superficies de las estructuras duras (avasculares), 2º) la inflamación de los tejidos blandos vascularizados vecinos y 3º) la invasión, a través de la zona decapada de los tejidos duros, por los vasos del tejido de granulación neoformado en los tejidos blandos contiguos inflamados.

Mecanismos de fijación y de acción de los odontoclastos. Estos meca-

nismos son semejantes a los ya citados para los osteoclastos.

Sistemas de control de los odontoclastos.

Factores sistémicos. El control sistémico (fisiológico) de la odontoclastia es controvertido. La opinión general es que, a lo largo de la vida, lo que caracteriza al metabolismo de la dentina y del cemento de los dientes definitivos maduros son los procesos de aposición. Al contrario que el hueso, los tejidos dentarios no precisan de su renovación periódica para evitar la fatiga por acumulación de tensiones.

No obstante, algunos autores consideran que los odontoblastos podrían actuar en determinadas circunstancias como odontoclastos destruyendo parcialmente la dentina. Para estos autores la resorción y la aposición se producirían durante toda la vida asegurando la renovación y la remodelación de la dentina. Este mecanismo podría contribuir al mantenimiento del nivel normal del calcio, sobre todo en estados graves de hipocalcemia. La detección de abundante dentina interglobular en personas con serias deficiencias de calcio constituye una clara evidencia de lo arriba indicado. Sin embargo otros autores reafirman que la dentina normal solo efectúa procesos de aposición, a diferencia del tejido óseo que en iguales condiciones puede realizar además de la aposición, procesos de reabsorción y de neoformación^{10**}.

Parece que, en el diente adulto maduro, los odontoclastos tienen una vinculación sensiblemente más limitada a las influencias sistémicas endocrinas que la que evidentemente tienen los osteoclastos.

Factores locales. Los odontoclastos obedecen de forma manifiesta a los factores del entorno inflamatorio inmediato, citocinas pro-inflamatorias, y a algunas alteraciones genéticas relacionadas con el cromosoma 18.

El sistema RANK-RANKL-OPG en relación con el diente y con el periodonto. En las resorciones de los tejidos dentarios mineralizados y en las del hueso periodontal, se han apreciado mecanismos de acción del sistema RANK-RANKL-OPG similares a los de la fisiopatología ósea general comentados anteriormente.

Varios autores^{14**,-23**} consideran, ahora, que la expresión de RANKL por los linfocitos T, estimulados por las bacterias, es un factor importante en el reclutamiento de los osteoclastos que destruyen el hueso alveolar en las periodontitis. Se ha observado factor RANKL en los fibroblastos del ligamento periodontal y de la encía, así como en los odontoblastos y otras células pulpares, mientras que el RANK se ha localizado en los osteoclastos y odontoclastos alveolares. También se ha demostrado la presencia del factor inhibidor OPG. Están relacionadas con esto las observaciones del establecimiento de contactos directos entre los odontoclastos y los fibroblastos o cementoblastos en los dientes temporales, lo que quizás facilite la interacción de estos factores. Igualmente se asume la estimulación biomecánica del sistema RANK/RANKL en los movimientos dentarios ortodóncicos; se ha observado que las células estiradas del ligamento periodontal expresan más RANKL. La presencia del sistema RANK/RANKL en la cavidad pulpar de los dientes temporales humanos indica que también se producen diferen-

ciaciones de los odontoclastos de forma local en la pulpa. Los datos de estudios recientes, realizados en pacientes en tratamiento ortodóncico con una predisposición genética hacia las reabsorciones radiculares externas, hacen sospechar que hay una relación con el gen de RANK en el cromosoma 18. También parece que intervienen en la patogenia de las «reabsorciones dentarias inflamatorias»; las endotoxinas liberadas por el *porfiromona gingival*, parece que inducen la formación de osteoclastos si disponen del suficiente RANKL. En las periodontitis graves, el RANKL parece ser un elemento de unión entre la inflamación y la pérdida de hueso, ya que los macrófagos y los linfocitos son una fuente de sobre-expresión del RANKL.

Al margen de la notable aportación al esclarecimiento de la patogenia de las resorciones, los autores citados coinciden en las grandes expectativas que estos conocimientos pueden aportar al tratamiento futuro de las resorciones dentarias y periodontales con fármacos inhibidores del RANKL, potenciadores de la OPG, bloqueadores de los receptores de adhesión, modificadores de las integrinas, etc.

Creemos que todas las resorciones dentarias y óseas patológicas de causa local cursan en el marco patogénico de la inflamación. Las causas (las etiologías) de las resorciones dentarias, conocidas o desconocidas, son múltiples. La génesis y la evolución (la patogénia) de las resorciones, pese a su aún limitado conocimiento, parece única: la inflamación-reparación. Los datos citados refuerzan la idea de que todas las resorciones dentarias patológicas de causa local son, en esencia, fenómenos inflamatorio-reparativos

asentados en sus estructuras mineralizadas. Si esto es así, sería incorrecto tildar como «inflamatoria» solo a una de las formas de resorción dentaria, dado que todos los tipos de resorciones, tanto periodontógenas como endodontógenas, compartirían ese marco patogénico. En este contexto quizás fuera mejor etiquetar a la forma «inflamatoria» de Andreasen como resorción en fase aguda, en fase catabólica, por infección o con infiltrado inflamatorio.

La reparación de los tejidos perdidos. La inflamación y la reparación son dos fases enlazadas de un mismo conjunto; ambas son fenómenos dinámicos con periodos de actividad y de reposo, consecutivos o simultáneos. La primera demanda para que la reparación se produzca es la desaparición local del o de los agentes agresores. Una vez vencida la agresión y eliminada la fracción tisular dañada no viable, la inflamación cede y sobreviene la reparación del daño causado en esa zona. Cuando la agresión persiste y actúa como un factor de mantenimiento, lo habitual es que la destrucción y la reparación se simultaneen en zonas diferentes de un mismo espécimen^{23**}. Cuando se logra erradicar en su totalidad la(s) causa(s) que actúan como factores desencadenantes y de mantenimiento, la inflamación remite y el organismo repara el daño. Esto es válido tanto para los tejidos blandos como para los duros y supone el fundamento del tratamiento etiológico.

La reparación puede darse con tejidos iguales y con disposición semejante a los perdidos (por regeneración parcial o total), con tejido conjuntivo no especializado (por reparación conectiva) o con conectivo diferen-

ciado pero en un sentido distinto a los tejidos perdidos (por metaplasia).

En relación con la síntesis ósea, Canalis^{13**} (1996), dice: «El cese de la actividad osteoclástica se produce por el aumento local de productos liberados de la matriz ósea, como Ca, P, TGFβ, interviniendo este último factor también en la quimiotaxis y proliferación de los precursores osteoblásticos. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) activan la diferenciación de los osteoblastos para formar hueso, que posteriormente se mineraliza. Una vez terminada la formación, la superficie del hueso se cubre con osteoblastos muy diferenciados (*lining cells*) en reposo, que se activarán en un ciclo posterior»^{13**}.

La reparación del daño causado en el diente y en su entorno por el agente agresor y por el componente de autoagresión de la propia inflamación (la resorción dentaria y la periodontal), también está a cargo de células blásticas derivadas de células primarias pluripotenciales. La diferenciación hacia células de uno u otro tipo de tejido posiblemente esté ligada a la magnitud del daño tisular, a la cantidad y grado de proximidad de las fuentes celulares, y a la demanda generada en cada momento a través de la interacción de estímulos físico-químicos, factores de crecimiento como los derivados de las plaquetas (PDGF), el epitelial (EGF), el fibroblástico (FGF), el insulinoide (IGF) o el transformador del crecimiento beta (TGF_) y mediadores biomoleculares específicos finales que incluyen la mayor presencia local de OPG que de RANKL.

Algunos autores opinan que la interacción entre el estrés mecánico y el sistema EGF y su receptor, incidiría

en la diferenciación de las células madre perivasculares periodontales hacia fibroblastos, osteoblastos o cementoblastos^{10**}.

Posiblemente sea un exceso local de OPG, el factor final que justifica el proceso de mineralización de la pulpa y la obliteración del espacio pulpar con osteoide metaplásico. Tal situa-

ción puede darse cuando los fibroblastos y los dentinoblastos pulpaes son sobreexcitados por las citocinas generadas en una pulpitis crónica aséptica secundaria, por ejemplo, a un traumatismo moderado.

Agradecimientos

A los Profesores Doctores: D. Manuel Sosa Henríquez (Universidad de las Palmas de Gran Canaria), D. Ambrosio Bermejo Fenoll (Universidad de Murcia) y D. José Carlos de la Machorra García (Universidad Complutense de Madrid), por sus sugerencias y correcciones.

Bibliografía recomendada

Para profundizar en la lectura de este tema, el/los autor/es considera/an interesantes los artículos que aparecen señalados del siguiente modo: *de interés **de especial interés.

1. Baer PN. **External resorption associated with tooth eruption.** J C Ped Dent 2001;25(2):123-5.
- 2**. Ortuño Pacheco G. **Inflamación.** En: Bascones A, editor. Tratado de Odontología Tomo I. Madrid: Smithkline Beecham. 1998.1057-75. Un resumen muy claro y didáctico de los fundamentos del fenómeno inflamatorio. Muy recomendable.
- 3*. Andreasen JO. **Lesiones traumáticas de los dientes.** Barcelona: Labor SA, 1977. Libro clásico sobre traumatismos dentales que mantiene su actualidad. Hay ediciones más modernas.
4. Andreasen JO. **Reimplantación y trasplante en Odontología, Atlas a color.** Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1992.
5. Dreyer CW, Pierce AM y Lindskog S. **Hypothermic insult to the periodontium: a model for the study of aseptic tooth resorption.** Endod Dent Traumatol, 2000,16:9-15.
6. Aguilera L, Cañadell J. **La necrosis isquémica de la cabeza femoral.** Pamplona: Universidad de Navarra, 1991.
- 7**. Guyton AC y Hall JE. **Hormona paratiroidea, calcitonina, Metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes.** En: Tratado de Fisiología Médica. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2001;1081-99. Se actualizan, a esa fecha, los conocimientos básicos sobre la fisiopatología del metabolismo óseo.
- 8**. Ne RE, Whitherspoon DE, Gutmann JL. **Tooth Resorption.** Quintessence Int 1999;30(1):9-25. Un resumen ordenado y fundamentado de los conceptos y datos patogénicos de las resorcciones dentarias.
- 9*. Sahara N, Ashizawa Y, Nakamura K, Deguchi T y Suzuki K. **Ultrastructural feature of odontoclast that resorb enamel in human deciduous teeth prior shedding.** Anat Rec. 1998;2:215-28. Interesante. Evidencia la realidad de la ameloclasia en dientes temporales.
- 10**. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. **Histología y embriología bucodental.** Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2002. Una puesta al día de la embriología y de la histología del sistema estomatognático expuesta de forma clara y comprensible. Muy recomendable para el clínico.
- 11*. Muñoz-Torres M, De la Higuera M, Fernández D. **Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK.** Med Clin (Barc) 2004; 122(2):75-7. Artículo de revisión resumido del sistema RANK/RANKL/OPG. De interés clínico.
- 12**. Boyle WJ, Scott Simonet W. & Lacey DL. **Osteoclast differentiation and activation.** 2003;423:337-42. Un artículo de revisión actualizado del sistema RANK/RANKL/OPG. De alto interés.
- 13**. Canalis E. En: **Osteoporosis: concepto. Clasificación. Fisiopatología. Clínica.** Sosa Henríquez M. Protocolos de Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management. ISBN 84-7592-750-5, Depósito Legal:M-24414-2004. Clara y sencilla exposición del mecanismo de actuación del sistema RANK/RANKL/OPG. De alto interés.
- 14**. Teng YT, Nguyen H, Gao X, Kong YY, Gorzynski RM et al. **Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection.** J Clin Invest 2000;106:R 59-67.
- 15**. Lossdörfer S, Götz W, Jäger A. **Immunohistochemical localization of receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) and its ligand (RANKL) in human deciduous teeth.** Calcif Tissue Int 2002;71:45-52.
- 16 **. Wada N, Maeda H, Tanabe K, Tsuda E, Yano K et al. **Periodontal ligament cells secrete the factor that inhibits osteoclastic differentiation and function: the factor is osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor.** J Periodontol Res, 2001;36:56-63.
- 17**. Sahara N. **Cellular events at the onset of physiological root resorption in rabbit deciduous teeth.** Anat Rec, 2001;246:387-96.
- 18**. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. **Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis.** J Bone Miner Res, 2002;17:210-20.
- 19**. Al-Qawasmí RA, Hartsfield JK jr, Everett ET, Flury L, Liu L, et al. **Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: Linkage of chromosome-18 marker.** J Dent Res, 2003;82:356-60.
- 20**. Jiang Y, Mehta CK, Hsu TY, Alsulaimani FFH. **Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway.** Infect Immun, 2002;70:3143-8.
- 21**. Liu D, Xu JK, Filfilomeni L, Huang L, Pavlos NJ et al. **Expresión de RANKL and OPGmRNA in periodontal disease: Posible involvement in bone destruction.** Int J Mol Med, 2003;11:17-21.
- 22**. Sahara N. **Resorption and repair of human deciduous teeth prior to shedding.** En: Davinovich Z and Mah J, editors. Biological Mechanisms of Tooth Eruption, Resorption and Replacement by Implants. Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 1998:383-96.
- 23**. Götz W. **La patogenia de las reabsorcciones radiculares. ¿Nuevos abordajes para el tratamiento?** Quintessence (ed. esp.), 2004;17(7): 14-23. Los artículos 14-23 son de un gran interés. En ellos se exponen los hallazgos más recientes y las evidencias de las vías finales (sistema RANK-RANKL-OPG) que envuelven los fenómenos de la resorción-reparación de los tejidos dentarios duros y del hueso periodontal.