



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Efecto anabólico óseo en la deficiencia maxilar en niños tratada con  
disyunción palatina y PGE1

### **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

### **ESPECIALISTA EN ORTODONCIA**

P R E S E N T A:

GARCÍA JURADO ALEXIS

TUTOR: Esp. JOAQUÍN CANSECO JIMÉNEZ  
Dra. PILAR DIES SUÁREZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2019

# **Efecto anabólico óseo en la deficiencia maxilar en niños tratada con disyunción palatina y PGE<sub>1</sub>.**

## **Anabolic bone effect in maxillary deficiency in children treated with palatine disjunction and PGE<sub>1</sub>.**

Alexis García-Jurado\*, Joaquín Canseco-Jiménez§, Pilar Dies-Suárez\*\*,  
Francisco H Velásquez-Forero\*\*\*.

### **RESUMEN**

En el presente estudio se observó que el tratamiento con prostaglandina PGE<sub>1</sub> por vía oral acelera la reparación ósea de la disyunción palatina aumentando el anabolismo óseo con poca resorción y sin hipercalcemia. En nuestro laboratorio hemos encontrado que la PGE<sub>1</sub> estimula in vivo e in vitro la síntesis del calcitriol. En estudios preclínicos y clínicos la PGE<sub>1</sub> exhibe capacidad anabólica ósea. La hormona paratiroidea PTH se ha utilizado en la última década como única terapia anabólica ósea. Desafortunadamente las moléculas de PTH, son formadoras óseas pero son también resorptivas ocasionando hipercalcemia. Se realizó un estudio clínico en 20 pacientes masculinos pediátricos del departamento de estomatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con deficiencia maxilar por atrofia, divididos en grupo A. Pacientes control y grupo B. Pacientes tratados con PGE<sub>1</sub> (oral, 400µg/día). En todos los pacientes la deficiencia maxilar por anamnesis y clínicamente fueron adquiridas (deficiencia maxilar por atrofia). Secundarias principalmente a obstrucción respiratoria y hábitos durante el crecimiento. No se observó por anamnesis ni clínicamente deficiencia maxilar congénita (deficiencia maxilar por hipoplasia), determinada mediante estudios clínicos y radiográficos con previo consentimiento bajo información del padre o tutor para su participación en la investigación, llevando a cabo su corrección con disyunción palatina rápida con aparato Hyrax tipo McNamara (2 activaciones diarias: 0.50 mm/día), corroborada con resonancia magnética de paladar y marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea pre y post-tratamiento, evaluados mediante prueba t-student y paquete de datos Excel. La PGE<sub>1</sub> facilitó significativamente la disyunción palatina acompañada de un anabolismo óseo rápido de los huesos sutúrales y una disminución en la resorción sin producir hipercalcemia.

### **ABSTRACT**

In the present study it was observed that treatment with oral prostaglandin PGE<sub>1</sub> accelerates the bone repair of the palatal disjunction by increasing bone anabolism with little resorption and without hypercalcemia. In our laboratory we have found that PGE<sub>1</sub> stimulates the synthesis of calcitriol in vivo and in vitro. In preclinical and clinical studies, PGE<sub>1</sub> exhibits anabolic bone capacity. Parathyroid hormone PTH has been used in the last decade as the only anabolic bone therapy. Unfortunately, PTH molecules are bone forming but are also resorptive causing hypercalcemia. A clinical study was conducted in 20 pediatric male patients from the stomatology department of the Children's Hospital of Mexico Federico Gómez with maxillary deficiency due to atrophy divided in group A control patients and group B patients treated with PGE<sub>1</sub> (oral, 400µg / day). In all the patients, maxillary deficiency by anamnesis and clinically were acquired (maxillary deficiency due to atrophy). Secondary mainly to respiratory obstruction and habits during growth. Neither anamnesis nor clinically demonstrated congenital maxillary deficiency (maxillary deficiency due to hypoplasia), determined by clinical and radiographic studies with prior consent under the information of the parent or guardian for participation in the investigation, carrying out its correction with rapid palatal disjunction with device Hyrax type McNamara (2 daily activations: 0.50 mm / day), corroborated with magnetic resonance of the palate and biochemical markers of bone formation and resorption before and after treatment, evaluated by student t-test and Excel data package. PGE<sub>1</sub>

significantly facilitated palatal disjunction accompanied by rapid bone anabolism of sutural bones and a decrease in resorption without producing hypercalcemia.

**Palabras Clave:** Prostaglandina E<sub>1</sub>, deficiencia maxilar, disyunción palatina, anabolismo óseo sin hipercalcemia.

**Key Word:** Prostaglandin E<sub>1</sub>, maxillary deficiency, palatal disjunction, bone anabolism without hypercalcemia.

## INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas descubiertas en 1935 por Von Euler, quien las denominó así porque pensó que derivaban de la próstata. Son un grupo de ácidos grasos que se encuentran en las membranas celulares de toda la economía corporal y que intervienen en gran cantidad de procesos fisiológicos. Se caracterizan por poseer 20 átomos de carbono y un anillo de cinco carbonos. Las principales clases se denominan PGA, PGB, PGE y PGF, hoy sabemos que se secretan casi en cualquier célula nucleada del organismo. En el caso concreto de la PGE<sub>1</sub> su biosíntesis proviene del ácido Homo- $\gamma$ -linoleico (8, 11, 14 – eicosatrienoico) <sup>(1)</sup>.

Se conocen dos formas farmacéuticas de la PGE<sub>1</sub>, solución inyectable y tabletas. <sup>(2)</sup>

El Misoprostol, es un nuevo análogo sintético de la PGE<sub>1</sub>, que está disponible en tabletas de 100 y 200  $\mu$ g.

Se absorben rápidamente con concentraciones máximas en plasma a los 30 minutos. Su vida media es de 1.5 horas y el 56% total se elimina por orina en las primeras 8 horas post-ingesta <sup>(2)</sup>.

Las prostaglandinas tienen numerosas acciones clínicas que las ejercen a través de sus receptores. Ejemplos: son generadoras de fiebre <sup>(3)</sup>, estimulan la secreción de ACTH <sup>(4)</sup>, son estimulantes del sueño <sup>(5)</sup>, son inductoras del dolor en los procesos inflamatorios <sup>(6)</sup>, la mayoría estimulan la contracción y relajación del músculo liso vascular, son vasodilatadoras, mantienen abierto el conducto arterioso durante el periodo fetal <sup>(7)</sup> y la acción más conocida es la de incrementar la contractilidad uterina durante el parto <sup>(8)</sup>. Juegan un papel importante en el metabolismo óseo. La PGE<sub>2</sub> en hueso estimula la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) <sup>(9)</sup>.

El efecto anabólico de las prostaglandinas sobre el tejido óseo es una propiedad importante poco mencionada. Velásquez-Forero et al., observaron en conejos que la PGE<sub>1</sub> incrementa la síntesis del calcitriol, lo que probablemente explique su acción anabólica ósea observada <sup>(10)</sup>. Mientras que la hormona paratiroidea se ha utilizado en la última década como única terapia anabólica ósea.

---

\* Residente del Posgrado de Ortodoncia. FO UNAM

§ Jefe del Servicio de Ortodoncia. HIMFG

\*\* Jefe del departamento de Imagenología. HIMFG

\*\*\* Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, HIMFG.

Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Departamento de Estomatología – Servicio de Ortodoncia  
(Calle Dr. Márquez 162, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX)

\*Zaragoza 214 Tenancingo, Estado de México.

Tel. 722 3 50 31 05

Correo electrónico: cd.alexisgarcia@gmail.com

Desafortunadamente las moléculas de PTH, son formadoras óseas pero son también resorptivas ocasionando hipercalcemia. <sup>(11)</sup>

La relación de las prostaglandinas con el movimiento dental ha sido examinada por varios investigadores durante las últimas dos décadas. Varios estudios en animales apoyan la idea de que las PGs pueden estar involucradas en la mediación de los efectos mecánicos del movimiento dental ortodóncico en la remodelación ósea, informando que la tasa de movimiento dental ortodóncico aumenta significativamente con la administración de PGs <sup>(12)</sup>.

La disyunción de la sutura palatina es una modalidad de tratamiento aceptada en la corrección de la deficiencia maxilar. Timmins evaluó en ratas los efectos de la PGE<sub>1</sub> administradas suprapariostealmente sobre la sutura palatina observándose osificación local sin producir resorción. <sup>(13)</sup> La expansión y disyunción maxilar son procedimientos terapéuticos cuyo objetivo es aumentar el volumen transversal del hueso maxilar, mediante la separación de la sutura media palatina que al cicatrizar exhibe anabolismo óseo sub-sutural que las mantiene separadas.

La expansión se refiere a la acción y efecto de extender o dilatar, mientras el término disyunción se refiere a separar y desunir tejidos intersuturales. En el sentido ortodóncico, la expansión pretende aumentar principalmente la distancia transversal entre los dientes por inclinación dentaria (bucal o vestibular). Desde el punto de vista ortopédico-ortodóncico, la disyunción implica no sólo la desunión de la sutura media palatina y secundariamente un aumento de la base apical, sino también

en mayor o menor grado, apertura de las demás suturas craneofaciales <sup>(14)</sup>.

En la actualidad se han estudiado dos tipos de actividad metabólica formadora ósea: la remodelación y la modelación. Ambos tipos se llevan a efecto por las mismas células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) pero su diferencia estriba en la manera que están colocadas <sup>(15)</sup>. La remodelación consiste en sucesivos ciclos de resorción y formación ósea en el mismo sitio. Los osteoclastos hacen erosión en la superficie de las espículas óseas y túnel en el tejido cortical, que luego son remplazados o rellenados con matriz ósea por un grupo de osteoblastos. Las células que intervienen en la remodelación (reemplazo de hueso viejo por nuevo) se les conoce como unidad de remodelación ósea (BRU) y su balance del remodelamiento normalmente es cero, lo que mantiene generalmente una cantidad de volumen óseo semejante <sup>(15, 16)</sup>.

La modelación ósea no requiere resorción previa, sino que la formación ósea se inicia directamente en las superficies óseas llamadas zonas silenciosas (no resorción) <sup>(17, 18)</sup>.

Obtener una visión clara de la remodelación y modelación ósea alveolar asociada con el movimiento de los dientes es muy importante en la terapia de ortodoncia. La remodelación ósea exitosa tiene muchos méritos: menos daño histológico y dolor, movimiento rápido de los dientes, un periodo de tratamiento más corto y resultados estables <sup>(19)</sup>. Roberts et al., dividieron el ciclo de recambio óseo en periodos de activación, resorción y formación y sugirieron que la remodelación ósea se activa en la trayectoria del movimiento dental. Los estudios de factores como las

prostaglandinas que disminuyen el periodo de formación de la remodelación ósea en el lado de la presión del diente móvil y los periodos de activación y resorción del uso de selectividad para una resorción ósea eficiente se consideran de particular importancia para la ortodoncia contemporánea <sup>(20)</sup>.

En animales y en el hombre la PGE<sub>1</sub> exhibe propiedades citoprotectoras de la mucosa gástrica <sup>(2)</sup>. Como efectos adversos se han reportado diarreas (8.9%), dolor abdominal (2%), convulsiones (4%), taquicardia (3%) y sepsis (2%) <sup>(2)</sup>. Y en mujeres se han reportado: dolor abdominal, menorragia, desordenes menstruales, goteo intermenstrual, dismenorrea y en el caso de embarazo puede poner en peligro el desarrollo del feto humano <sup>(2)</sup>.

Nuestra hipótesis es la corrección de la deficiencia maxilar mediante la disyunción palatina combinada con administración de PGE<sub>1</sub> oral, logrará un crecimiento por aumento del volumen óseo sin exhibir hipercalcemia. El objetivo es comprobar en niños con deficiencia maxilar que el tratamiento con PGE<sub>1</sub> por vía oral, acelera la reparación ósea de la disyunción palatina y consigue un aumento en el volumen óseo con poca resorción y sin hipercalcemia.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en 20 pacientes masculinos pediátricos con deficiencia maxilar entre 8 y 14 años del departamento de Estomatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se dividieron en, grupo A. diez pacientes control y grupo B. diez pacientes en tratamiento con PGE<sub>1</sub>

(oral, 400µg/día). La hipoplasia maxilar se define como un desarrollo deficiente, congénito en sus tres dimensiones, ocasionando una oclusión anormal <sup>(21)</sup>. Y la deficiencia maxilar adquirida por causas conocidas se denomina como atrofia. Las causas más comunes que llevan a una atrofia del maxilar son: Durante el crecimiento, la influencia de los tejidos blandos y hábitos <sup>(22)</sup>, la deglución atípica <sup>(23)</sup>, el tamaño y posición de la lengua <sup>(25)</sup>, la respiración bucal <sup>(23)</sup>, la succión no nutritiva (succión digital o chupete) <sup>(23)</sup>, traumatismos <sup>(24)</sup> y la obstrucción de vías respiratorias <sup>(25)</sup>. Las consecuencias a la deficiencia maxilar con estudios electromiográficos la actividad de los músculos temporales y maseteros se altera y se tienen un mayor riesgo a desarrollar trastornos cráneo-mandibulares y tener efectos a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo de los dientes <sup>(26)</sup>. La mordida cruzada posterior es una de las maloclusiones con mayor prevalencia en la dentición primaria y mixta, alcanzando unos valores del 8-22% o 1-23% <sup>(27)</sup>. En nuestro servicio la deficiencia maxilar en niños y niñas es aproximadamente de 10% anualmente.

El diagnóstico se hizo mediante estudios clínicos y radiográficos ortodoncicos en el periodo comprendido de enero de 2017 a enero de 2018, requiriendo una necesidad de disyunción palatina de 8 a 10 mm y con previo consentimiento bajo información del padre o tutor para su participación en la investigación del "EFECTO ANABÓLICO ÓSEO DE LA PGE<sub>1</sub> EN NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ".

A los pacientes seleccionados para tal estudio se les tomó modelos dentales de trabajo para la selección del aparato disyuntor Hyrax con tornillo en paralelo

tipo McNamara (Borgatta Specialties 11 mm), el cual fue elaborado y ajustado en articulador semi-ajustable (Panadet. The Kois Dento-Facial Analyzer System. Colton, CA. USA) para asegurar la estabilidad en la oclusión del paciente.

Posteriormente en el laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo a todos se les tomo muestras basales y post-tratamiento de sangre (12cm<sup>3</sup>) y orina en las que investigo: Vitamina D, ácido úrico, albumina, calcio, creatinina, fosforo, magnesio, sodio, potasio, cloro, marcadores de formación ósea precolágeno tipo 1 aminoterminal propeptido (P1NP) y de resorción C-Telopeptido (CTX). Por parte del Servicio de Imagenología se excluyeron a los pacientes que tuvieran restauraciones dentales metálicas mayores en un 25% de sus órganos dentarios, implantes magnéticos, marcapasos, prótesis metálicas, claustrofobia o cualquier otra condición que impida introducirse en un escáner de resonancia, así como el no firmar el consentimiento informado previo al inicio del estudio.

Una vez que al paciente se le realizó el escrutinio de seguridad, se introdujo inmediatamente en el escáner y se procedió a la toma de imágenes. El estudio se llevó a cabo en un equipo de 3 Teslas (Skyra, Siemens) usando una antena de cráneo de 32 canales. Se procedió a la preparación de las secuencias del escáner (shimming, posicionamiento y tuning). Se obtuvieron una serie de imágenes completas del maxilar en 3D, FOV de 240cmx250cm T1-Space\_p4\_ISO, T2\_de3d\_p2\_iso con TR=700ms, TE=11ms, una secuencia T2\_de3d\_iso con TR=14.84ms, TE=5.04ms, grosor de corte de 0.6mm, matriz de 256x256. Realizando las mediciones del hueso sutural derecho e izquierdo a una

distancia de 1.5 cm del borde alveolar anterior del maxilar. Los datos de las imágenes por resonancia magnética fueron analizados usando el software Osirix<sup>(28)</sup>.

En seguida en el servicio de Ortodoncia a cada uno de los pacientes se les coloco el aparato disyuntor (Borgatta Specialties 11 mm) previamente adaptado, y cementado con un auto-adhesivo universal de resina (3M<sup>TM</sup> ESPE<sup>TM</sup> KETAC CEM EASYMIX) a los órganos dentarios posteriores (molares y premolares). Una vez cementado se instruyó al padre o tutor de manera oral y escrita la forma correcta para realizar las activaciones del disyuntor, y así lograr una disyunción rápida de la sutura palatina de .050 mm al día, realizada en un intervalo de cada 12 horas<sup>(29, 30)</sup>, por un lapso de 10 a 15 días según la necesidad de cada paciente (fase activa). Además se les proporciono un calendario con el tiempo y las medidas de activaciones del mismo. Se prescribieron citas semanales para revisión de la condición y activación del aparato disyuntor, durante las cuales se observó de manera clínica la separación dental entre los incisivos centrales superiores. Al igual se revisó la adecuada masticación, deglución y respiración del paciente.

A los 30 días de iniciar el tratamiento, se retiró del aparato disyuntor y pasar posteriormente al laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo y tomar la segunda muestras de sangre venosa (12cm<sup>3</sup>) y de orina post-tratamiento, al igual en el Servicio de Imagenología realizar el segundo estudio de Resonancia Magnética volumétrica de paladar post-tratamiento siguiendo las mismas indicaciones y pasos de la toma basal.

Una vez terminado el estudio, el aparato disyuntor se fijó con ligadura metálica y acrílico auto-curable (DENTAURUM GmbH & Co. KG) y volviéndose a cementar con auto-adhesivo universal de resina (3M™ ESPE™ KETAC CEM EASYMIX) por un periodo de 3 meses de fijación (fase pasiva), el aparato disyuntor se retira de manera definitiva.

Esta anomalía debe ser tratada precozmente para evitar inestabilidad ortopédica, aumentar futuros problemas musculares y articulares, con la consecuente asimetría facial y estética <sup>(31)</sup>.

La disyunción maxilar es un procedimiento ortopédico dentofacial que ha sido utilizado rutinariamente en pacientes jóvenes desde hace 159 años <sup>(32)</sup>. El objetivo principal de la disyunción es corregir la deficiencia transversal, ampliando el maxilar y el arco dental superior <sup>(33)</sup>.

Se considera esencial la disyunción temprana no sólo en el tratamiento de las maloclusiones transversales, sino también como tratamientos en niños con problemas respiratorios <sup>(34)</sup>.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se procedió a analizar los datos mediante una prueba estadística t-Student, comparando las medias de datos del grupo A con la del grupo B.

Se especificó el tamaño de muestra de ambos grupos, denominado como  $n_i$ , donde  $i = A, B$ ; las medias muestrales  $\bar{x}_i$  donde  $i = A, B$ ; las desviaciones estándar  $s_i$ , donde  $i = A, B$ . Además, se establece un nivel de significancia del 5%, es decir,  $\alpha = 0.05$  y se plantea el juego de hipótesis  $H_0: \mu_A = \mu_B$  vs  $H_a: \mu_A < \mu_B$ .

Para la obtención de los datos, se utilizan las siguientes fórmulas

$$\text{Varianza} = \sigma^2 = \frac{(n_A - 1)s_A^2 + (n_B - 1)s_B^2}{n_A + n_B - 2}$$

$$\text{Estadístico } t = t = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B) - \delta}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n_A} + \frac{\sigma^2}{n_B}}}$$

$$\text{Grados de libertad} = gl = n_A + n_B - 2$$

$$t_\alpha = 1.771 \text{ con } \alpha = 0.05 \text{ para una cola}$$

Se procedió a correr las pruebas estadísticas en Excel con la paquetería de Análisis de datos y la prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales (debido a la hipótesis nula).

## RESULTADOS

En todos los pacientes la deficiencia maxilar por anamnesis y clínicamente fueron adquiridas (deficiencia maxilar por atrofia). Secundarias principalmente a obstrucción respiratoria y hábitos durante el crecimiento. No se observó por anamnesis ni clínicamente deficiencia maxilar congénita (deficiencia maxilar por hipoplasia).

En los resultados observados en la Tabla 1, la disyunción palatina exhibe una diferencia significativa en el grupo A (pacientes con disyunción palatina sin PGE<sub>1</sub>) al compararse con la toma basal (P < 0.001). Al igual el grupo B (pacientes con disyunción palatina y con PGE<sub>1</sub>) exhibió una diferencia significativa cuando se compara con el grupo A o con el grupo basal o testigo. (P < 0.002).

La resonancia magnética de paladar duro exhibió un incremento significativo (P < 0.001) del área ósea de los huesos suturales del grupo B cuando se compara con el grupo A. También se observó un aumento significativo del volumen óseo (P < 0.011) cuando se compara con el grupo mismo grupo.

	Basal Sin disyunción y sin PGE <sub>1</sub>		Grupo A Disyunción sin PGE <sub>1</sub>		Grupo B Disyunción con PGE <sub>1</sub>	
	Resonancia basal		Resonancia final		Resonancia final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
<b>Disyunción (mm)</b>	1.4	0.3	2.6	1.0	4.3	1.4
<b>Área ósea (mm<sup>2</sup>)</b>	44.2	21.4	78.2	28.2	120.5	66.0
<b>Volumen óseo (cm<sup>3</sup>)</b>	0.4	0.2	0.9	0.5	1.0	0.5

**Tabla 1. Resonancia Magnética de paladar duro.** La disyunción palatina exhibe una diferencia significativa en el grupo A (pacientes con disyunción palatina sin PGE<sub>1</sub>) al compararse con la toma basal (P <0.001). Al igual el grupo B (pacientes con disyunción palatina y con PGE<sub>1</sub>) exhibió una diferencia significativa cuando se compara con el grupo A o con el grupo basal o testigo. (P <0.002). La resonancia magnética de paladar duro exhibió un incremento significativo (P <0.001) del área ósea de los huesos sutúrales del grupo B cuando se compara con el grupo A. También se observó un aumento significativo del volumen óseo (P <0.011) cuando se compara con el grupo basal con los otros grupos.

Tabla 2. Cuando se evalúan los resultados de la bioquímica sanguínea sobresalen niveles de calcio semejantes en los tres grupos, tanto en el Grupo A (pacientes con disyunción palatina y sin PGE<sub>1</sub>) como en el grupo B (pacientes

con disyunción palatina y PGE<sub>1</sub>) (P >0.38), al igual que en el resto de los marcadores bioquímicos exhiben diferencias mínimas, no significativas.

	Basal Sin disyunción y sin PGE <sub>1</sub>		Grupo A Disyunción sin PGE <sub>1</sub>		Grupo B Disyunción con PGE <sub>1</sub>	
	Química sanguínea basal		Química sanguínea final		Química sanguínea final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
<b>Ácido urico (2.60-7.20 mg/dL)</b>	4.9	1.3	4.3	1.3	5.0	1.6
<b>Albumina (3.40-5 g/dL)</b>	4.3	0.3	4.9	2.0	4.3	0.3
<b>Calcio (8-11.50 mg/dL)</b>	9.4	0.4	9.6	0.3	9.5	0.4
<b>Creatinina (0.40-1.50 mg/dL)</b>	0.6	0.2	0.6	0.1	0.6	0.2
<b>Fosforo (3.0-5.7 mg/dL)</b>	5.3	0.6	5.1	0.6	5.6	0.5
<b>Magnesio (1.60-3.20 mg/dL)</b>	2.0	0.2	2.1	0.2	2.1	0.2
<b>Sodio (130-147 mmol/L)</b>	137.3	2.9	137.7	3.0	134.1	2.9
<b>Potasio (3.50 - 5.10 mmol/L)</b>	4.1	0.5	4.3	0.3	4.4	0.2
<b>Cloro (96-107 mmol/L)</b>	106.4	3.5	102.5	2.5	102.8	1.5

**Tabla 2. Química sanguínea.** Cuando se evalúan los resultados de la bioquímica sanguínea sobresalen niveles de calcio semejantes en los tres grupo, tanto en el Grupo A (pacientes con disyunción palatina y sin PGE<sub>1</sub>) como en el grupo B (pacientes con disyunción palatina con PGE<sub>1</sub>). El resto de los marcadores bioquímicos exhiben diferencias mínimas, no significativas (P >0.38).

Tabla 3. En los resultados de la bioquímica en orina se observa una disminución significativa de la calciuria en el grupo B cuando se compara con los otros grupos ( $P > 0.21$ ), al igual el resto de marcadores bioquímicos urinarios no exhiben diferencias estadísticamente importantes cuando se comparan los grupos.

En la tabla 4, los marcadores bioquímicos de formación ósea, exhiben que el precolágeno tipo 1 aminoterminal propetido (P1NP) presenta una elevación significativa ( $P < 0.001$ ) al compararse el grupo A con el grupo B. Los marcadores de resorción ósea C-telopéptido (CTX) exhiben un aumento no significativo en el grupo B ( $P > 0.53$ ) cuando se compara con los otros dos grupos.

	Basal Sin disyunción y sin PGE <sub>1</sub>		Grupo A Disyunción sin PGE <sub>1</sub>		Grupo B Disyunción con PGE <sub>1</sub>	
	Química orina basal		Química orina final		Química orina final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Ácido urico (250-270 mg/dL)	79.28	9.1	71.15	15.5	63.1	10.0
Magnesio (6- 8.5 mmol/L)	13.5	4.4	14.2	6.5	12.7	4.9
Creatinina (30-125 mg/dL)	130.6	65.9	108.1	43.8	129.3	79.6
Calcio	15.1	9.1	13.4	9.2	8.7	6.9
Fosforo	64.7	18.0	65.2	38.8	54.9	20.5
Sodio (20-170 mmol/dL)	139.2	42.7	158.6	68.6	159.3	48.0
Potasio (12-65 mmol/L)	49.7	19.5	57.4	8.5	66.4	29.4
Cloro (140-250 mmol/L)	178.4	47.6	219.4	56.3	227.8	68.6
Albumina	16.3	2.0	11.2	3.0	11.9	2.0

Tabla 3. Química en orina. En los resultados de la bioquímica en orina se observa una disminución no significativa de la calciuria en el grupo B cuando se compara con los otros grupos ( $P > 0.21$ ). El resto de marcadores bioquímicos urinarios no exhiben diferencias estadísticamente importantes cuando se comparan los grupos.

	Basal Sin disyunción y sin PGE <sub>1</sub>		Grupo A Disyunción sin PGE <sub>1</sub>		Grupo B Disyunción con PGE <sub>1</sub>	
	Marcador óseo basal		Marcador óseo final		Marcador óseo final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
P1NP (30-110 pg/mL)	495.0	142.4	467.4	99.2	807.6	275.1
CTX (519-2415 pg/mL)	1370.5	266.4	1212.0	268.4	1772.2	994.3

Tabla 4. Los marcadores bioquímicos de formación ósea, exhiben que el precolágeno tipo 1 aminoterminal propetido (P1NP) presenta una elevación significativa ( $P < 0.001$ ) al compararse el grupo A con el grupo B. Los marcadores de resorción ósea C-telopéptido (CTX) exhiben un aumento no significativo en el grupo B ( $P > 0.53$ ) cuando se compara con los otros dos grupos.

Tabla 5. Cuando se comparan los niveles séricos de la Paratohormona (PTH), no exhibe diferencias significativas ( $P > 0.11$ ) al compararse el grupo A con el grupo B. El calcitriol exhibe un aumento significativo ( $P < 0.020$ ) en el grupo B cuando se compara con los niveles del grupo A ( $71.7 \pm 20.2$  pg/mL vs  $55.2 \pm 12.4$  pg/mL). La vitamina D exhibe resultados homogéneos no significativos entre los tres grupos ( $P > 0.38$ )

	Basal Sin disyunción y sin PGE <sub>1</sub>		Grupo A Disyunción sin PGE <sub>1</sub>		Grupo B Disyunción con PGE <sub>1</sub>	
	Marcador basal		Marcador final		Marcador final	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
PTH (6.5-36.8 pg/mL)	18.7	6.2	17.4	4.4	20.7	7.1
Calcitriol (31-87 pg/mL)	62.2	17.6	55.2	12.4	71.7	20.2
Vitamina D Deficiente <10 ng/mL Insuficiente 11-19 ng/mL Suficiente > 20 ng/mL	23.6	6.0	27.5	5.89	23.55	4.3

Tabla 5. Cuando se compara la Paratohormona (PTH), no exhibe diferencias significativas ( $P > 0.11$ ) al compararse el grupo A con el grupo B ( $17.4 \pm 4.4$  pg/mL y  $20.7 \pm 7.1$  pg/mL, respectivamente). El calcitriol exhibe un aumento significativo ( $P < 0.020$ ) en el grupo B cuando se compara con los niveles del grupo A ( $71.7 \pm 20.2$  pg/mL vs  $55.2 \pm 12.4$  pg/mL). La vitamina D exhibe resultados homogéneos no significativos entre los tres grupos ( $P > 0.38$ )

## DISCUSIÓN

La PGE<sub>1</sub> facilitó la disyunción palatina acompañada de un anabolismo rápido de los huesos sutúrales, una disminución en la resorción y un aumento del volumen óseo sin producir hipercalcemia<sup>(35)</sup>. El impacto de la PGE<sub>1</sub> sobre el anabolismo óseo se corroboró mediante marcadores bioquímicos de formación ósea y con Resonancia Magnética. En nuestro laboratorio hemos observado en estudios experimentales en conejos que el uso de prostaglandina incrementa el anabolismo óseo por modelación predominante cuando se compara con el grupo sin prostaglandina en donde predomina la remodelación ósea<sup>(36)</sup>. También hemos observado que la PGE<sub>1</sub> incrementa significativamente la síntesis

del calcitriol, como observamos en el presente estudio<sup>(10)</sup>.

Después de Villanueva y Col<sup>(37)</sup>. Quien identificó el frente de mineralización ósea con azul de toluidina, nosotros aprovechamos esta tinción para valorar con claridad el frente de mineralización, con esta técnica se valoró la regulación de la remodelación (% de líneas irregulares) vs la modelación ósea (% líneas regulares)<sup>(16)</sup>.

En la actualidad, el único anabólico óseo con que contamos son la Paratohormona (PTH) o sus diferentes formas PTH [1-84], la PTH [1-34], la PTHrP [1-36] y recientemente la abaloparatirohida<sup>(38, 39)</sup>. Esta terapia ha demostrado y probado seguridad y efectividad de su propósito anabólico óseo, pero desafortunadamente en

todos hay un aumento en la resorción ósea, lo que probablemente sea la causa de que todos produzcan hipercalcemia, como complicación de su terapia.

Horwitz y col.<sup>(40)</sup> usando la PTHr (Related protein) sugirieron que el anabolismo óseo era evidente y que no existía hipercalcemia, pero desafortunadamente se observó resorción moderada con hipercalcemia leve.

Otra área importante es la combinación de la terapia con PTH combinada con agentes antiresortivos lo que ha exhibido resultados intrigantes<sup>(41, 42)</sup>.

Recientemente el uso de anticuerpos en contra de inhibidores de formación ósea como la ESCLEROSTINA<sup>(17)</sup> ODANACATIB (inhibidor de la catepsina k)<sup>(43)</sup> y DENOSUMAB (inhibidor de RANKL),<sup>(44)</sup> estos favorecen el anabolismo óseo y aparentemente no producen hipercalcemia. Todos estos estudios producen anabolismo óseo igual que la prostaglandina E<sub>1</sub> (poco mencionado). Nosotros en este estudio encontramos lo mismo (anabolismo óseo sin hipercalcemia) llenando esta molécula criterios de ser un anabólico excelente<sup>(38)</sup>.

Recientemente Ominsky y col.<sup>(17)</sup> reportaron que los cambios cynomolgus y la Ooforectomía en ratas tratados con anticuerpos anti-esclerostin exhibieron anabolismo óseo y resorción disminuida, resultados semejantes a lo que nosotros encontramos en el presente estudio con PGE<sub>1</sub>.

En los estudios recientes en nuestro laboratorio se ha observado que la

PGE<sub>1</sub> es un anabólico óseo importante en donde predomina su formación ósea por modelación con poca resorción. Desafortunadamente Ominsky y col. no mencionan la calcemia. También hemos observado que la PGE<sub>1</sub> acorta la preparación de la mineralización del osteoide y el tiempo de mineralización<sup>(35)</sup>.

Nosotros hemos observado en niños con histomorfometría que la PGE<sub>1</sub> el hueso trabecular exhibe una remodelación y modelación ósea semejantes<sup>(18)</sup>, por lo que es posible que el incremento del volumen óseo con PGE<sub>1</sub> pueda ser atribuido a una disminución en la remodelación ósea y un aumento de la modelación ósea. Estos estudios han sido demostrados en animales y en niños con histomorfometría motivándonos para estudiar adultos humanos.

## CONCLUSIÓN

Se valoró con marcadores bioquímicos y resonancia magnética la actividad ósea de la PGE<sub>1</sub> en niños con deficiencia maxilar tratada con disyunción de la sutura media palatina, observándose incremento significativo de la disyunción, aumento de la síntesis del Calcitriol, aumento significativo del anabolismo de los huesos suturales con conservación de los niveles normales de calcemia. Estos hallazgos llenan los criterios buscados para el "anabolismo óseo ideal", e invitan a los investigadores a utilizarlo como una nueva opción en el tratamiento de las osteopenias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. L.M. Barriuso L. Empleo de la prostaglandina E en el paciente pediátrico afecto de cardiopatía congénita. *Vasco-Nav Pediatric* 1996; 30: 31-39.
2. Thomson, PLM. (2016). PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. México: Recuperado de [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6)
3. Sehic E, Bishai I and Coceani A and Blatteis C. Hypothalamic prostaglandin E<sub>2</sub> during lipopolysaccharide-induced fever in Guinea pigs. *Brain Res Bull* 1996; 30: 391-399.
4. Morimoto A, Murakami N, Nakamori T, Sakata Y and Watanabe T. Possible involvement of prostaglandin E in development of ACTH response in rats induced by human recombinant interleukin 1. *J. Physiol.* 1989; (Long.) 411:245-256.
5. Hayaishi, O. Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: roles of prostaglandin D<sub>2</sub> and E<sub>2</sub>. *FASEB J.* 1991; 5: 2575-2581.
6. Malmberg A and Yaksh T. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-1279.
7. Smith G. The Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev* 1998;50:35-58.
8. Skinner K and Challis J. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and deciduas at labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 519-523.
9. McCarthy T, Casinighino S, Centrella M and Canalis E. Complex pattern of insulin-like growth factor binding protein expression in primary rat osteoblast enriched cultures: Regulation by prostaglandin E(2), growth hormone, and the insulin-like growth factors. *J. Cell. Physiol.* 1994; 160(1): 163-175.
10. Velásquez-Forero F, García P, Triffit J and Llach F. Prostaglandin E<sub>1</sub> increases in vivo and in vitro calcitriol biosynthesis in rabbits. *Prostaglandins Leukotrienes and Fatty Acids.* 2006(75); 107-115.
11. S. Kraemer, E. Meade, D. De Witt. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences, *Arch. Biochem. Biophys.* 293 (1992) 391-400.
12. Boekenoogen et al. The effects of exogenous prostaglandin E1 on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996; 109:277-86.

13. Timmins, G. The Effect of Prostaglandin E2 on the Intact Midsagittal Suture in the Rat. Department of Orthodontics, University of Nebraska Medical Center, 1985. Am J Orthod Dentofac Orthop. 90(2):176
14. Haas, A.J. (1965). The Treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. Angle Orthod. 35: 200-17
15. Rauch F. Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. Pediatr Nephrol. 2006(21);457-462.
16. Velásquez-Forero F. Histomorfometría de la biopsia ósea previo marcaje y procesada sin descalcificar. Patología Rev Latinoam.2009;47(2):108-17
17. Ominsky M, Niu Q. Li Ch, Li X and Zhu K. Tissue-Level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. J Bone Miner Res.2014;29:1424-1430.
18. Velásquez-Forero F, Jiménez D and Esparza M. Histomorphometric reference Data of Transiliac Bone Biopsy of Normal children from 8 to 17 years old. Bol Med hosp Infant Mex.2018;75:135-144.
19. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (Macaca fasciata). J Dent Res 1982;61:1444-6.
20. Roberts WE, Goodwin WC, Herner SR. Cellular responses to orthodontic force. Dent Clin North Am 1981;25:3-17.
21. Padilla, M.R., Tello, L.R. y Hernández, J.A (2009). Enfoque temprano de las maloclusiones transversales, diagnóstico y tratamiento. Revista Estomatología. 17(1):30-37.
22. Sora B. C, Jaramillo P.M. Diagnóstico de las asimetrías faciales y dentales. Rev Fac Odont Univ Ant, 2005; 16 (1 y 2): 15-25
23. Osorio D. I, Sánchez M. A, Murrieta J.F, Mendoza V.M. Prevalencia y factores de riesgo de mordida cruzada posterior en niños de 4-9 años de edad en ciudad Nezahualcóyotl. Bol Méd Hosp Infant Méx 2004; Vol. 61(2):141-148
24. Betts N, Varnasdall R, Barber H, Fonseca R. Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg, 1995; 10: 75-96.

25. Gungor A, Turkkahraman H. Effects of Airway Problems on Maxillary Growth: A Review. *Eur J Orthod* 2009(3); 250-254.
26. Petré, S., Bondermark, L. y Soderfeldt, B. (2003). A systematic review concerning early orthodontic treatment of unilateral posterior crossbite. *Anlge Orthodontist*. 73(5): 588-596.
27. Malandris, M y Mahoney, E. (2004). Aetiology, diagnosis and treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *International Journal of Pediatric Dentistry*. 14: 155-166.
28. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004;17(3):205-216.
29. Perillo et al. Comparison between rapid and mixed maxillary expansion through an assessment of dento-skeletal effects on posteroanterior cephalometry. *Progress in Orthodontics* 2014, 15:46.
30. Martina et al. Transverse changes determined by rapid and slow maxillary expansion – a low-dose CT-based randomized controlled trial. *Orthod Craniofac Res* 2012(3): 159-163.
31. Jiménez, M.R. (2009). El problema transversal. Tratamiento precoz de la mordida cruzada desde los 4 años. Alternativa a la aparatología Ortodóncica.
32. Haas, A.J. (1965). The Treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod*. 35: 200-17
33. Kilic, N., Kiki, A., Oktay, H. y Selimoglu, E. (2008). Effects of rapid Maxillary Expansion on conductive Hearing loss. *Angle Orthodontists*. 78 (3): 409-14.
34. Villa, M.P., Malagola, C., Pagani, J., Montesano, M., Rizzoli, A., Guillemineault, C. y Ronchetti, R. (2007). Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Medicine*. 8: 128-134.
35. Velásquez F, Morales M, Sierra C, Socias F and Ito J. The Prostaglandin E<sub>1</sub> Shortens the Mineralization LAg Time in Cat's Palatine Bone Disjunction. Histomorphometric Bone study. B484. Program of the 16<sup>th</sup> annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Kansas City, Missouri USA, 1994, PS349 (Abstract B484).
36. F. Velásquez-Forero. Anabolic bone effect of PGE<sub>1</sub> on the rabbit orthodontic palate disjunction. *J Bon Min Res* (2014) S254- SU0148.

37. Villanueva A, Kujawa M, Mathews C and Parfitt A. Identification of the mineralization front: comparison of a modified toluidine blue stain with tetracycline fluorescence. *Metab Bone Dis & Rel.* 1983;5:41-45.
38. D. Black and A. Schafer. The search for the optimal anabolic osteoporosis. *J Bone Miner Res* (2013) 28(11):2263-2265.
39. Martin J and Seeman E. Abaloparatide is an anabolic, but does it spare resorption?. *J Bone Miner Res.* 2017;32:11-16.
40. Horwitz M, Augustine M, Kahn L, Martin E, Oakley C, Carneiro R, Tedesco MB, Laslavic A, Sereika S, Brisello A, García-Ocaña A, Gundberg C, Cauley J and Steward A. A Comparison of parathyroid hormone-related protein (1-36) and parathyroid hormone (1-34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the prop study. *Jour of Bone and Min Res.* 2013;28(11):2266-2276.
41. C. Deal, M. Omizo, E. Schwartz et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* (2005) 20(11):1905-1911.
42. F. Cosman, E. Eriksen, C. Recknor et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [(1-34)rhPTH] in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone. Miner Res.* (2011) 26(3):503-511.
43. Brixen K, Chapurlat R, Cheung A, Keaveny T, Fuerst T, Engelke K et al. Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with odanacatib: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;382:50-56.
44. Tsai J, Uihlein A, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay E et al. Teriparatide and denosumab alone or combined in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet.* 2013;382:50-56.