



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“VALORACIÓN DEL MOVIMIENTO ORTODÓNCICO EN
RATAS HEMBRAS ADULTAS TRATADAS CON UN
ANTICONCEPTIVO DE EFECTO PROLONGADO”**

ESPECIALIZANDO:

OD. CATALINA FEY

TUTORES:

PROF. DRA. ADRIANA PIACENZA

PROF. DRA. RAQUEL GALLARÁ

ASESOR CIENTÍFICO:

PROF. DRA. MARÍA LAURA IRAZUSTA

CÓRDOBA, 2019



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



UNC



Universidad Nacional de Córdoba – Facultad de Odontología
Carrera de Especialización en Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilofacial

VALORACIÓN DEL MOVIMIENTO ORTODÓNCICO EN RATAS HEMBRAS ADULTAS TRATADAS CON UN ANTICONCEPTIVO DE EFECTO PROLONGADO

ESPECIALIZANDO: OD. CATALINA FEY

Tutores: Prof. Dra. Adriana Piacenza - Prof. Dra. Raquel Gallará

Asesor científico: Prof. Dra. María Laura Irazusta

- 2019 -



AGRADECIMIENTOS:

A la Universidad Nacional de Córdoba, la Facultad de Odontología, la Escuela de Posgrado y a todas las autoridades, por brindarme la educación, la formación y los medios necesarios para cumplir esta meta.

A mis profesores y especialmente a mis tutoras gracias por la confianza, el aliento, la paciencia, y guiarme en el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros, todo fue más lindo al poder compartirlo con amigos.

A mi familia, quienes siempre están a mi lado, de quienes aprendí la importancia del esfuerzo y dedicación, quienes me dieron las herramientas y confianza que me permiten transitar cada etapa de mi vida.

A Santi, que con su amor y respaldo, me acompaña a alcanzar mis objetivos.

Certificado del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL)



"2019 - AÑO DE LA EXPORTACIÓN"

SECRETARÍA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Córdoba, 25 de Julio de 2019.

Los miembros del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Fac. De Ciencias Médicas UNC, hemos revisado el manuscrito bajo el Título: "VALORACIÓN DE LA RESPUESTA ÓSEA DEL MOVIMIENTO ORTODÓNICO EN RATAS HEMBRAS ADULTAS EN RELACIÓN CON EL TRANSTORNO ANTICONCEPTIVO", en la reunión plenaria del día de la fecha.

De la evaluación general del mismo se evidencia que se han respetado las normas establecidas en el reglamento, y por lo tanto se da por APROBADO este Proyecto.

Sin otro particular, saludamos a Ud. muy atentamente.

Las actuaciones de este Comité se limitan a la evaluación de las características relacionadas estrictamente al cuidado y uso de animales de experimentación vertidas en el presente Proyecto. La originalidad y pertinencia del mismo quedan fuera de la competencia de este Comité y por lo tanto no son considerados en esta instancia.

Dra. Adriana Perez

Dra. Ana Carolina Martini

Dra. Alejandra Pérez

Tec. en Bioterios Clarisa Lagares

Dra. Cristina Beatriz López

Dra. Raquel Gallará

Dra. María Eugenia Luque



ÍNDICE:

RESUMEN	Página 4
ABSTRACT	Página 5
MARCO TEÓRICO	Página 7
Movimiento ortodónico	Página 7
Drogas anticonceptivas	Página 12
Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013	Página 13
Odontología digital	Página 17
HIPÓTESIS	Página 20
OBJETIVO GENERAL	Página 21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Página 22
MATERIALES Y MÉTODOS	Página 23
Animales de experimentación y diseño experimental	Página 23
Administración del fármaco anticonceptivo	Página 24
Aplicación de aparatología ortodónica	Página 25
Medición del movimiento dentario	Página 28
Diseño e impresión de cubetas con tecnología 3D (CAD- CAM)	Página 28
Extracción de sangre	Página 29
RESULTADOS	Página 30
Diseño e impresión de cubetas con tecnología 3D (CAD- CAM)	Página 30
Digitalización de modelos	Página 34
Movimiento dentario	Página 35
Niveles de estradiol en sangre	Página 36
DISCUSIÓN	Página 37
CONCLUSIÓN	Página 41
BIBLIOGRAFIA	Página 42

RESUMEN:

El movimiento ortodóncico de los elementos dentarios, es una consecuencia de la aplicación de fuerzas las cuales son producidas por distintas aparatologías. Los elementos dentarios y sus estructuras de sostén responden a estas fuerzas, con una reacción biológica compleja, que en última instancia da como resultado el movimiento del diente a través del hueso. Algunos medicamentos, pueden afectar este movimiento ortodóncico, por estímulo o inhibición del mismo. **OBJETIVO:** estudiar el efecto de la anticoncepción hormonal inyectable, con preparaciones esteroideas de efecto prolongado, durante el proceso de remodelación ósea provocado por la aplicación de fuerzas ortodóncicas en ratas hembras adultas. **MÉTODOS:** 12 ratas Wistar hembra de 250 gramos se dividieron en grupo tratado (GT) y control (GC). Al GT se le administró intramuscularmente Mesigyna (1,5 mg/kgPC) cada 5 días, 10 días previos a colocación de la aparatología ortodóncica y hasta la finalización del periodo experimental. Bajo anestesia a ambos grupos se le aplicó una fuerza ortodóncica (25g) en el hemimaxilar superior izquierdo durante 7 días. Pre y post ortodoncia, se tomaron impresiones del maxilar superior de ambos grupos y se procedió a la digitalización de los modelos con la finalidad de cuantificar el movimiento dentario. Al finalizar el periodo experimental se tomaron, bajo anestesia, muestras de sangre para determinar el dosaje de hormona esteroidea. Los resultados se expresaron como media \pm ES. Se empleó el test de Student (independiente y apareado), las diferencias significativas se consideraron con un $p < 0.05$. **RESULTADOS:** Los niveles de estradiol en sangre fueron mayores en el GT (103,0 \pm 9,5 vs 19,8 \pm 4,5pg/mL $p < 0.0001$). La magnitud del movimiento dentario fue menor en el GT (0,61 \pm 0,01 mm vs 0,86 \pm 0,01 mm. $p < 0,05$). **CONCLUSIÓN:** En este trabajo se estudió el efecto de una medicación que se está empleando cada vez más como método anticonceptivo. El tratamiento se caracteriza por una dosis mensual vía intramuscular y hasta el momento en la literatura no hay datos acerca de los efectos que provoca sobre el movimiento dentario y/o el metabolismo óseo. Los valores elevados de estradiol en sangre en el GT validaron la correcta administración del anticonceptivo. Siendo así el modelo, una opción alternativa para la simulación de tratamiento crónico con anticonceptivo. Los resultados también demostraron, que el tratamiento antes mencionado disminuye la magnitud del movimiento ortodóncico.



ABSTRACT:

Orthodontically induced tooth movement is the normal result of applying a mechanical force to a tooth. The teeth and their supporting structures respond to these forces, with a complex biological reaction, which ultimately results in the movement of the tooth through the alveolar bone. Medications can affect orthodontic tooth movement, some may stimulate orthodontic tooth movement but others have an inhibitory effect. **OBJECTIVE:** to study the effect of injectable hormonal contraception, with long-acting steroid preparations, during the bone remodeling process caused by the application of orthodontic forces in adult female rats. **METHODS:** twelve 250 g female Wistar rats were divided into treated (TG) and control (CG) groups. The TG was injected intramuscularly with Mesigyna (1.5 mg / kgPC) every 5 days, 10 days prior to placement of orthodontic appliances and until the end of the experimental period. Under anesthesia, orthodontic forces (25g) was applied to both groups in the upper left hemimaxilla for 7 days period. Pre and post orthodontics, impressions of the upper jaw were taken and the models were digitized in order to quantify dental movement. At the end of the experiment and under anesthesia blood samples were taken to determine the dosage of steroid hormone. The results were expressed as average \pm ES. Student's test (independent and paired) was used, significant differences were considered with a $p < 0.05$. **RESULTS:** Estradiol levels were higher in the TG (103.0 ± 9.5 vs. 19.8 ± 4.5 pg / mL $p < 0.0001$). The magnitude of the tooth movement was lower in the TG ($0,61 \pm 0,01$ mm vs $0,86 \pm 0,01$ mm. $p < 0,05$). **CONCLUSION:** In this work we studied the effect of a medication that is increasingly being used as a contraceptive method. The treatment is characterized by a monthly intramuscular injection. So far in the literature there is no data of the effects it can cause on orthodontic dental movement or bone metabolism. The high estradiol values in the GT validated the correct administration of the contraceptive. Therefore, this model is an alternative option for the simulation of chronic contraceptive treatment. The results also demonstrated that this drug decreases the magnitude of orthodontic movement.



VALORACIÓN DEL MOVIMIENTO ORTODÓNCICO EN RATAS HEMBRAS ADULTAS TRATADAS CON UN ANTICONCEPTIVO DE EFECTO PROLONGADO

MARCO TEÓRICO:

Movimiento ortodóncico:

El movimiento ortodóncico, es una consecuencia de la aplicación de fuerzas a los elementos dentarios. Estas son producidas por distintas aparatologías. Los dientes y sus estructuras de sostén responden a dichas fuerzas, con una reacción biológica compleja, que en última instancia da como resultado el movimiento de estos a través del hueso (1).

Los elementos dentarios se encuentran unidos a los maxilares por una articulación diferente de todas las que se encuentran en el organismo: la articulación alveolodentaria. Esta unión es llevada a cabo por el periodonto de inserción, representado por el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar.

El ligamento periodontal ocupa un espacio de aproximadamente 0,5 mm entre la pared del alvéolo y el cemento y es el responsable de dicha articulación. Está constituido principalmente por fibras colágenas que se insertan tanto en el cemento radicular como en el hueso alveolar, entremezclándose con vasos sanguíneos, elementos celulares, terminaciones nerviosas y líquido intersticial (2) (Fig. 1).

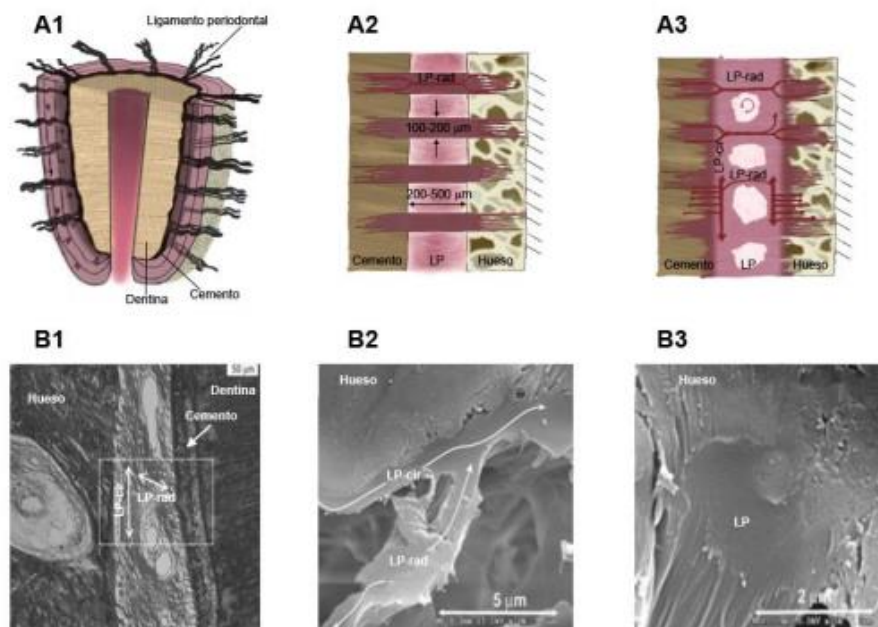


Figura 1: Representación esquemática de las fibras del ligamento periodontal. Los haces de fibras radiales de grosor de 100-200 µm cambian a fibras circunferenciales de grosor de 10-50 µm y, finalmente, a fibras radiales de 1-3 µm que se insertan en el cemento y el hueso (A1, A2 y A3). Imagen de microscopio óptico con luz polarizada ilustrando el hueso alveolar, el ligamento periodontal, el cemento y la dentina (B1). Imágenes de microscopio electrónico mostrando fibras circunferenciales y radiales del ligamento periodontal (B2 y B3). Imagen tomada de tesis doctoral de Carrió Bertrán 2017.

Los vasos sanguíneos son los encargados de la nutrición del ligamento periodontal. Las terminaciones nerviosas que existen, transmitirán las sensaciones de presión y la nociopropiocepción. Las fibras periodontales y el líquido intersticial forman juntos, un eficaz sistema amortiguador y disipador de las fuerzas fisiológicas aplicadas por un breve intervalo de tiempo (3).

La biomecánica, es una ciencia básica de la ortodoncia fundamentada en la física. El tratamiento ortodóncico se basa en sistemas de fuerzas que permiten el control del movimiento dentario. Al aplicar una presión prolongada sobre un diente, se producirá una movilización del mismo al remodelarse el hueso que lo rodea. El hueso se reabsorbe selectivamente en las zonas de presión y va añadiéndose por aposición en las zonas de tensión (4). A nivel celular, los osteoblastos, los osteoclastos y osteocitos son los principales responsables de la remodelación del hueso alveolar (5).

El primer tejido que responde a esta fuerza es el ligamento periodontal; como mencionamos anteriormente, es un tejido conectivo único en el organismo, que se caracteriza por estar entre dos tejidos duros (diente y hueso) y además porque sus fibras están continuamente remodelándose como respuesta al estrés de las fuerzas masticatorias y oclusales (6). La resistencia estructural del ligamento es proporcionada por fibras de colágeno. Compuestas principalmente por colágeno tipo I, con una contribución menor de colágeno tipo III. Los grupos de fibras pueden clasificarse de acuerdo a su organización. Dentro de las fibras principales encontramos las de tipo: dentogingivales, transeptales y alveolodentales. Este último grupo a su vez está compuesto por fibras horizontales, oblicuas y apicales (Fig. 2). La compleja orientación espacial de las fibras principales es esencial para la función del ligamento periodontal, ya que permite el soporte tridimensional y la protección contra las fuerzas multidireccionales de la masticación y otros movimientos orales (7).

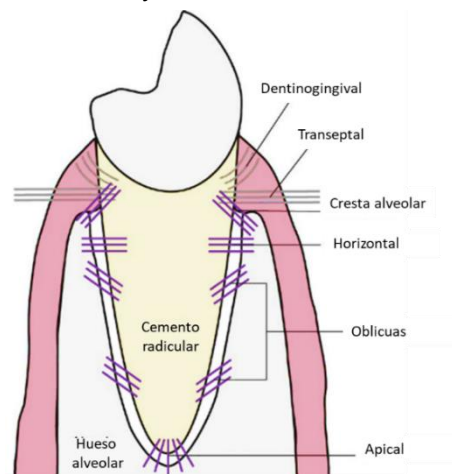


Figura 2: Vista esquemática de las principales fibras del ligamento periodontal. Representación extraída del trabajo de Jong, Baker et al. (7).

Cuando una fuerza es aplicada sobre el diente, éste comienza a moverse en el interior del espacio alveolar, provocando el estiramiento de algunas fibras periodontales y la compresión de otras. Simultáneamente el líquido intersticial que llena los espacios entre las fibras también es comprimido contra las paredes óseas, generando resistencia hidráulica al movimiento dentario (3).

En este momento, la carga se transfiere al hueso alveolar, y debido a la porosidad de dicho hueso, el líquido intersticial drena hacia el mismo, provocando una disminución de la presión hidráulica. De esta manera, la raíz se aproxima todavía más a la pared del alveolo, comprimiendo los ligamentos periodontales del lado en que se aplicó la fuerza y distendiendo aquellos del lado opuesto. El sistema vascular, que ocupa el 50% del espacio periodontal, es comprimido, lo que dificulta la circulación sanguínea tanto del lado de la tensión como del lado de la compresión.(8).

Como consecuencia se produce una respuesta inflamatoria del tejido aumentando la vasodilatación y promoviendo la formación de prostaglandinas para aumentar así la irrigación sanguínea. Este estimula la salida de los monocitos, los cuales se fusionan entre sí, dando origen a células multinucleadas conocidas como osteoclastos, que son las responsables de la reabsorción de la cortical alveolar donde hay compresión del ligamento periodontal. Del lado donde hay tensión de las fibras, las células mesenquimatosas indiferenciadas se transforman en osteoblastos y fibroblastos, siendo las encargadas de formar tejido óseo y fibras colágenas respectivamente (Fig. 3).

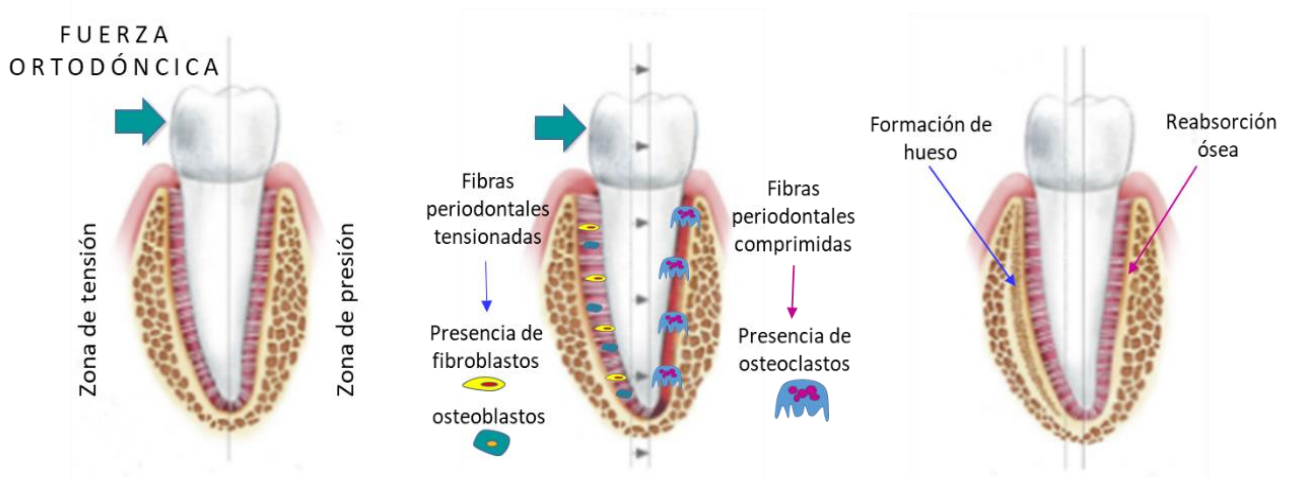


Figura 3: Representación esquemática de las zonas de tensión y presión que se generan ante la aplicación de una fuerza ortodóncica y las células principales involucradas en el remodelado óseo. Imagen modificada a partir de <http://periodoncia5toc.blogspot.com/2010/12/ligamento-periodontal.html>.

Cuando el suministro sanguíneo es limitado, los dientes no se mueven o lo hacen más lentamente. Las fuerzas intensas pueden limitar la respuesta fisiológica y afectar notablemente la velocidad del movimiento dentario (9).

El movimiento dentario comienza 48 h después de la aplicación de la fuerza. Este movimiento estimula que los osteoclastos y los osteoblastos inicien los procesos de remodelación ósea, con aposición del lado donde hay tensión de las fibras periodontales y resorción del lado donde hay compresión del ligamento. Lentamente el alvéolo se disloca en el sentido de la aplicación de la fuerza, con consecuente movimiento ortodóncico (8).

El remodelado óseo es un ciclo continuo de reabsorción y formación ósea. Este proceso es llevado a cabo principalmente por tres tipos celulares que cumplen diferentes funciones: los osteoclastos, células resorptivas óseas, los osteoblastos, células formadoras de hueso y los osteocitos, células inmersas en la matriz. Este evento está comandado por múltiples y complejas señalizaciones de mediadores hormonales, citoquinas, factores de crecimiento y sustancias inflamatorias como las prostaglandinas y el óxido nítrico entre otras, que son desencadenados por diferentes estímulos mecánicos, sistémicos y locales o paracrinos (9). Los osteocitos, antiguamente desconsiderados por la osteología, son las células más abundantes, longevas y diferenciadas del linaje óseo. Poseen un cuerpo con forma estelar o dendrítica y se encuentran alojados dentro de lagunas labradas en la matriz ósea que previamente formaron. Los osteocitos emiten múltiples proyecciones citoplasmáticas que transitan por pequeños canalículos, permitiéndole generar conexiones entre ellos y con las demás células de la superficie ósea (células de recubrimiento óseo) mediante uniones intercelulares “gap” y a través de diferentes moléculas de señalización secretadas que circulan por estos pequeños canalículos hacia la médula ósea, conformando así el denominado sistema lacuno-canalicular. Esta estructura tridimensional y su ubicación dentro de la matriz mineral le confieren al osteocito un lugar estratégico como célula sensora y mecanotransductora de las fuerzas recibidas a través del hueso, y el poder de comandar el remodelado óseo según las necesidades fisiológicas del mismo (9).

Existe un grupo de citoquinas que pertenecen al sistema regulador de remodelamiento óseo llamado sistema RANK-RANKL-OPG. La diferenciación y la actividad celular de los osteoblastos y de los osteoclastos que aparecen después de la aplicación de una fuerza ortodóncica, son reguladas por una amplia variedad de hormonas osteotrópicas, por mediadores de la inflamación, por factores de crecimiento, por proteínas de matriz extracelular y por los fibroblastos del ligamento periodontal (10).

La expresión de RANKL y OPG ha mostrado ser un buen indicador de la remodelación ósea que ocurre en los tejidos periodontales después de la aplicación de fuerzas ortodóncicas (11).

Estas citoquinas son moléculas producidas por las células del ligamento periodontal y por osteoclastos que se encuentran en la zona de presión. En la zona de tensión, las moléculas sintetizadas por los fibroblastos y por los osteoblastos son las encargadas de la regeneración celular y tisular. El receptor activador de NFκB ligando (RANK ligando-RANKL, también llamado ODF, TRANCE y OPGL) es una importante molécula reguladora de la osteoclastogénesis que pertenece a la familia TNF, y es además el ligando de la osteoprotegerina (OPG) (12). La OPG es una proteína antagónica de RANKL expresada por células osteoblásticas, cuya función es inhibir la osteoclastogénesis acelerando la apoptosis de los osteoclastos. OPG-RANKL interactúan durante la remodelación ósea que ocurre en procesos fisiológicos y patológicos en el ser humano (13 – 14) (Fig. 4).

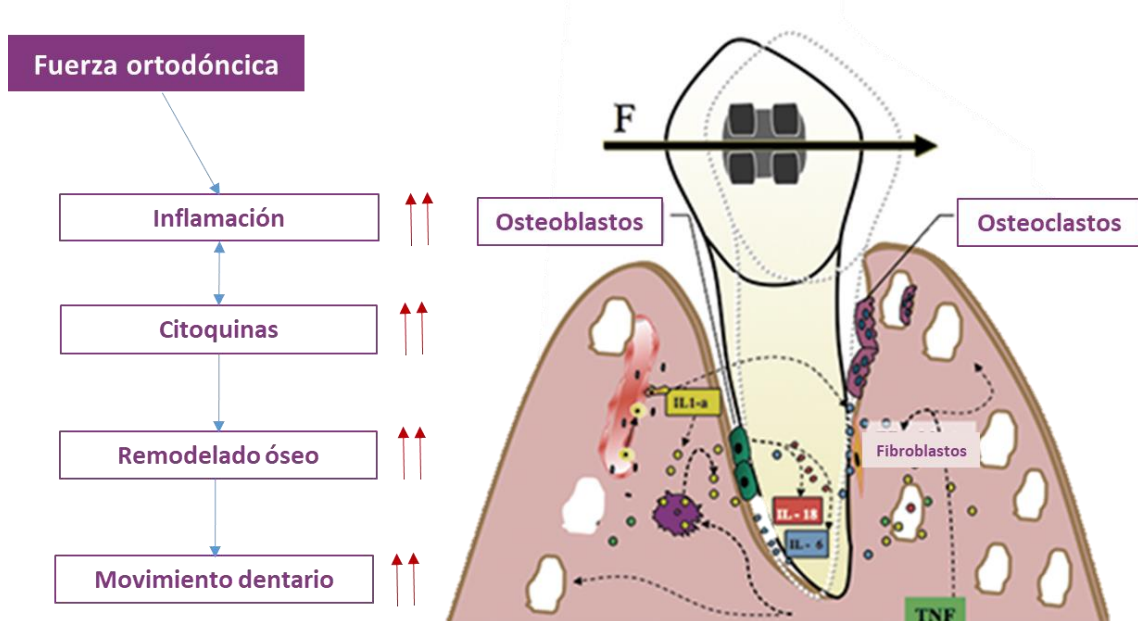


Figura 4: Eventos celulares y moleculares que participan en el movimiento dentario producido ante la aplicación de una fuerza ortodéncica. Imagen modificada a partir de http://img.medicaexpo.de/images_me/projects/images-g/cytokine-kaskade-592-8390934.jpg

Medicamentos, como antiinflamatorios, antihistamínicos, antiartríticos, antiasmáticos, analgésicos, corticoesteroides, estrógenos, y otras hormonas, reguladores del calcio, pueden afectar el movimiento dental ortodéncico. Algunos de estos grupos de medicamentos estimulan el movimiento dental pero otros tienen un efecto inhibitor (15).

Drogas anticonceptivas:

La medicación anticonceptiva es hoy en día altamente usada por las mujeres. Los anticonceptivos hormonales combinados (estrógeno y progesterona) han estado disponibles por más de 50 años y el impacto de uso no debe subestimarse, dado que aproximadamente más de 100 millones de mujeres lo utilizan en el mundo (16).

A finales del siglo XIX comienza la investigación acerca de la utilización de sustancias esteroideas para la anticoncepción, al observarse que los folículos ováricos no se desarrollaban durante el embarazo.

En 1897, John Beard en Edimburgo sugirió que el cuerpo amarillo era la causa de este efecto, al año siguiente Auguste Prenant, profesor de histología, sugirió una función endocrina del cuerpo lúteo. Dos décadas más demoraría la demostración de que la anticoncepción hormonal era posible, lo cual aparece por primera vez en el trabajo de Ludwig Haberlandt, fisiólogo de la Universidad de Innsbruck, quien publicó muchos trabajos sobre este tema desde 1921 y fue quien señaló en 1927 que la progesterona era capaz de inhibir la ovulación; sin embargo, el método no resultó entonces porque la actividad hormonal era muy baja.

En esos años se descubrió la estructura química de las hormonas sexuales y entre 1929 y 1934 se identificaron los primeros estrógenos y la progesterona. Fue necesaria la síntesis de la pregnenolona en 1939 y sobre todo de la norpregnenolona en 1954 para que se pudiera disponer de un gestágeno potente y activo por vía oral. Rápidamente se descubrió que la adición de una pequeña cantidad de estrógeno activo potenciaba el efecto, y se utilizó el etinilestradiol hasta que se lanzó la primera píldora anticonceptiva llamada *Enavid*. A partir de este momento se trabajó para perfeccionar cada vez más la formulación y obtener productos de mayor efectividad, así surgieron innumerables compuestos en el mercado. La introducción de los contraceptivos orales en la década del 60 se considera uno de los mayores logros en medicina durante este siglo (17).

Inmediatamente después de la generalización en el consumo de anticonceptivos orales hormonales, se hizo evidente la necesidad de contar con sistemas alternativos de administración de hormonas para eliminar la toma diaria de píldoras. Y de esta manera, poder facilitar su administración, particularmente en algunos entornos culturales. Así se originó la investigación vinculada a hallazgo de formulaciones de acción prolongada. La mayoría de los esfuerzos a nivel mundial fueron llevados a cabo en esta dirección durante los últimos 25 años. Se han centrado en poder desarrollar formulaciones de

esteroides de liberación sostenida para usar como anticonceptivos inyectables o como implantes anticonceptivos subdérmicos.

La relevancia de la anticoncepción inyectable puede medirse objetivamente mediante la estimación de que más de 13 millones de mujeres la utilizan en todo el mundo(18)

Mesygina; es una de las preparaciones mensuales inyectables comúnmente utilizadas. Consiste en un componente de progesterona, enantato de noretisterona (NET-EN) y un componente de estrógeno, valerato de estradiol (E2 Val) en una proporción de 10: 1. Esta asociación de drogas es entonces considerada como un anticonceptivo eficaz con pocos efectos secundarios.(19)

Un ensayo clínico multicéntrico proporcionó información de un total de 4688 mujeres/meses de experiencia, para evaluar el régimen de anticonceptivos inyectables una vez al mes en la población latinoamericana. Participaron mujeres de Argentina, Ecuador, Colombia, Brasil, Perú y México. Este estudio confirmó que en las mujeres latinoamericanas Mesigyna es altamente eficaz y bien tolerado como un inyectable mensual.(18)

Uso de métodos anticonceptivos en nuestro país según la Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013:

En este informe se presentaron los principales resultados de la Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013 (20). Fue el primer y último estudio publicado hasta la fecha sobre la temática que se realizó en nuestro país a nivel nacional.

El objetivo general de esta encuesta consistió en generar información acerca de la salud sexual y reproductiva de los varones de 14 a 59 años y las mujeres de 14 a 49 años en centros urbanos de 2.000 o más habitantes. A partir de los resultados de esta encuesta podemos saber que:

Ocho de cada diez de las mujeres usan métodos anticonceptivos actualmente. Entre las mujeres, los métodos más utilizados son los hormonales (pastillas, inyectables, parches o implantes) en un 51% de los casos, seguidos de los métodos de barrera (preservativo, diafragma o espumas, jaleas u óvulos) con un 30%. Entre los varones, un 49% utiliza anticoncepción de barrera, y un 38% delegan la responsabilidad al consumo de anticonceptivos hormonales por parte de su pareja.

Para el total de las mujeres del país que han tenido relaciones sexuales alguna vez, la mediana de la edad de la primera relación sexual es de 17 años; es decir, la mitad de ellas se concentra en este valor o en valores inferiores. Respecto de la media, para el total de las mujeres de 14 a 49 años, es de 17,3 años.

El análisis por grupo etario demostró que las mujeres de 40 a 49 años declararon haber tenido su primera relación sexual alrededor de los 18 años, este promedio desciende con la edad de las entrevistadas: entre las más jóvenes, la media de edad de inicio sexual fue de 15,5 años.

Casi siete de cada diez mujeres manifiestan haber utilizado algún método anticonceptivo en su primera relación sexual. Por grupo de edad se observan diferencias significativas: mientras que un 90% de las mujeres de 14 a 19 años utilizó alguno de estos métodos en su primera relación sexual, este porcentaje desciende con la edad, llegando a sólo un 49% entre las mujeres de 40 a 49 años.

Si consideramos los datos antes mencionados, podemos asegurar que la terapia anticonceptiva en la población argentina está ampliamente difundida. Es decir que muchas de las mujeres que concurren a la consulta odontológica con la finalidad de realizar un tratamiento ortodóncico pueden estar bajo el efecto de dicha medicación. Estos datos son relevantes al considerar la influencia que estas hormonas tienen sobre el metabolismo óseo.

El efecto directo de los estrógenos sobre el proceso del recambio óseo, es mediado por receptores específicos presentes en las células del linaje osteoblástico y osteoclástico, que al ser activados conllevan a un incremento en la expresión de factores de crecimiento y de citocinas (21). Los estrógenos son considerados las hormonas más importantes que afectan el metabolismo óseo en las mujeres, ya que, inhiben la producción de citocinas implicadas en la reabsorción ósea. (22) (Fig. 5)

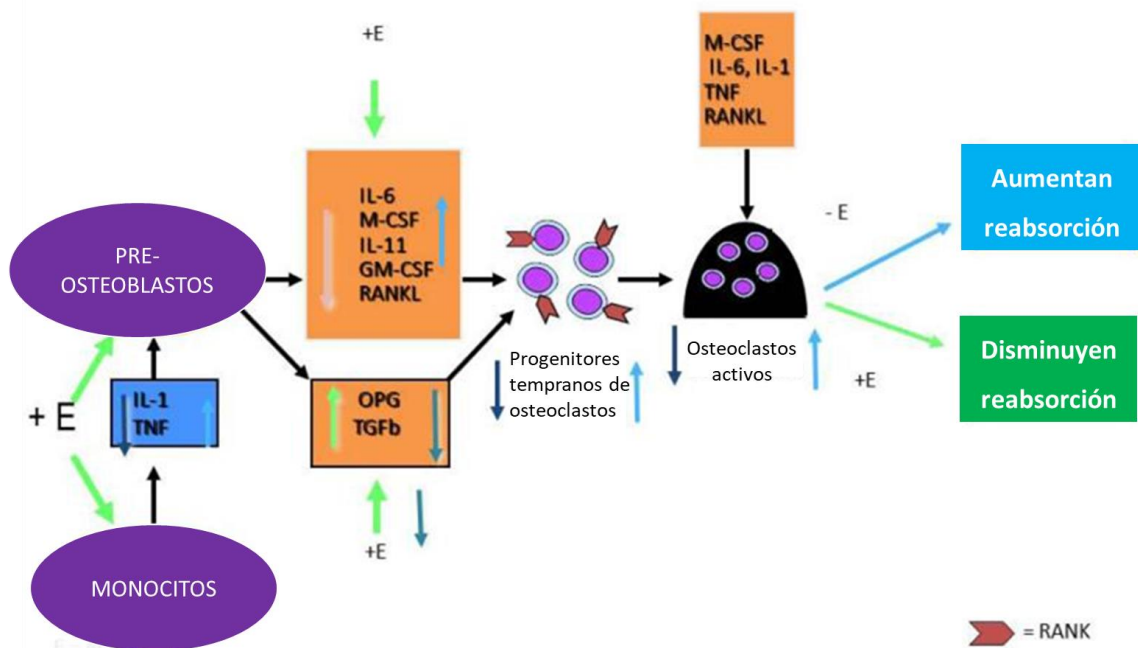


Figura. 5: Efecto del estrógeno en la reabsorción ósea. Vista esquemática de las variaciones celulares que ocurren con los cambios de estrógeno. + E representa efectos en presencia de estrógeno; -E representa efectos en ausencia de estrógenos. El estrógeno disminuye la osteoclastogénesis y aumenta la apoptosis osteoclástica. Además, el estrógeno estimula la producción de OPG, el potente inhibidor de la osteoclastogénesis, también reduce la capacidad de respuesta de los precursores de osteoclastos de RANKL. Y promueve la apoptosis osteoclástica, reduciendo la vida útil de los osteoclastos. (23)

La investigación en ortodoncia está en permanente avance. Siendo un desafío conocer los principios fisiológicos y biológicos del movimiento dental ortodóncico que aún no se comprenden completamente.

Debido a su naturaleza altamente experimental, tales estudios pueden representar un gran riesgo para los pacientes. A causa que los resultados de los experimentos *in vitro* a menudo no son aplicables a los seres humanos, se utilizan experimentos *in vivo* con modelos animales. A partir de los cuales es posible obtener resultados basados en la evidencia para las prácticas de tratamientos actuales y para desarrollar nuevos métodos de tratamiento (24). Las ratas wistar han demostrado ser animales adecuados para la investigación del movimiento ortodóncico, tanto para estudios sobre el movimiento de los elementos dentarios como para el desarrollo craneal (25) (Fig. 6). A su vez, el ciclo estral de la rata es similar al ciclo menstrual de las mujeres, tienen en común el mismo mecanismo regulador y fluctuación de estrógenos similar.(26)

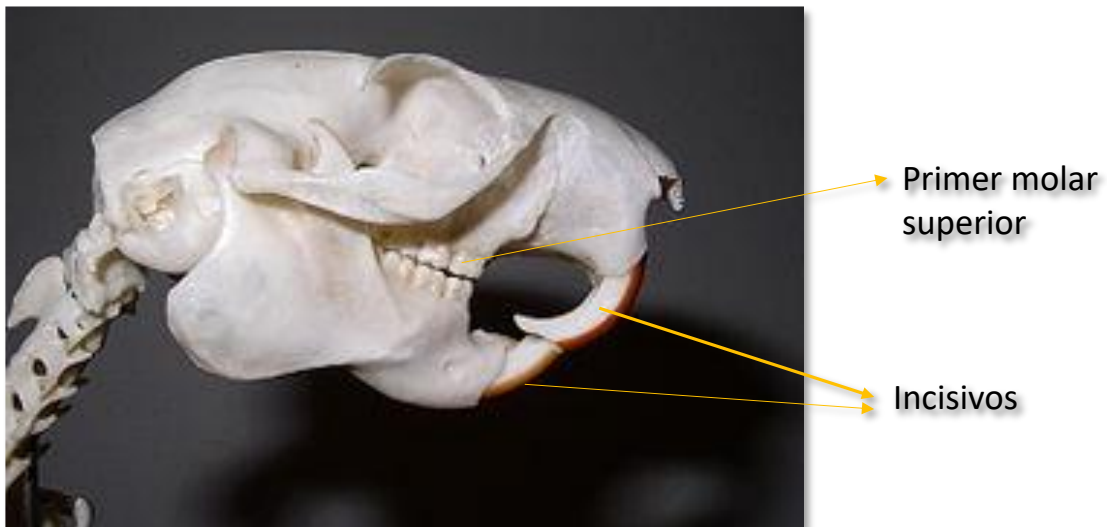


Figura 6: Imagen macroscópica de la anatomía de los maxilares y elementos dentarios de las ratas Wistar.

En la literatura existen algunos trabajos que evalúan la relación de la medicación anticonceptiva con la aplicación de fuerzas ortodóncicas. Solís Guerrero et al (2006) realizaron un estudio en ratas Wistar a las que se les aplicó una dosis de cipionato de estradiol y medroxiprogesterona (anticonceptivo inyectable). El movimiento ortodóncico fue generado mediante la colocación de un resorte entre el primero y segundo molar superior durante 48 horas. En sus conclusiones sugieren que la combinación de estrógeno y progestina utilizada generó disminución en la formación inicial de osteoclastos, decreciendo los efectos de la resorción en el hueso alveolar (21). En este estudio se aplica una única dosis de preparado anticonceptivo, lo cual no se corresponde con la realidad de la población femenina que normalmente utiliza este tipo de terapia de manera crónica. Así mismo, no se valoran los niveles de estradiol en sangre que asegure que la administración de los fármacos haya sido realmente efectivas. Únicamente se estudiaron los efectos de los estrógenos mediante la cuantificación de osteoblastos en el hueso alveolar de cada grupo. No se realizaron mediciones para la cuantificación en milímetros de movimiento generado. Olayee et al (2013) realiza otro estudio en ratas, donde se le administró al grupo experimental ethinilestradiol/norgestrel (anticonceptivo oral), y aplican una fuerza ortodóncica para distalizar los incisivos centrales. Su conclusión fue que el anticonceptivo oral disminuyó significativamente el movimiento dental a los 14 días después de la aplicación de la fuerza y también disminuyó la cantidad de osteoclastos en el lado del movimiento (27). La literatura deja claro que los incisivos superiores de estos animales tienen un patrón eruptivo continuo(28), por lo cual no coincidimos con la elección de modelo empleado

para llevar a cabo el movimiento ortodóncico. En esta investigación tampoco se tuvieron como objetos de estudio parámetros referidos a la metabolización efectiva de los fármacos administrados.

Una revisión bibliográfica realizada en el año 2016 hace una recopilación de información sobre la relación que existe entre el movimiento dental ortodóncico y la terapia de estrógenos, concluyendo que los anticonceptivos orales disminuyen el movimiento dental ortodóncico y por consiguiente aumentan la duración del tratamiento (29).

Odontología digital:

La introducción y el desarrollo de software 3D, las técnicas de escaneo e impresión permiten la visualización y creación de modelos anatómicos virtuales y reales (30).

En los trabajos antes mencionados en los cuales se evaluaron el efecto de la medicación anticonceptiva sobre el movimiento ortodóncico no fueron empleadas las nuevas tecnologías digitales. Las cuales están generando grandes cambios en los protocolos de trabajos odontológicos como lo son los escáneres orales, con la finalidad de digitalizar los modelos de estudio obtenidos y poder tomar medidas con la más alta precisión.

El cambio más significativo en el campo dental en los últimos años es, sin duda, el desarrollo de la odontología digital. El escáner intraoral es un dispositivo que detecta las asperezas de un objeto y lo captura como datos 3D. En general, el objeto se irradia con un láser para adquirir datos tridimensionales, que se convierten en un conjunto de superficies triangulares.

Los modelos digitales adquiridos por medio de escáner intraorales nos brindan información mucho más rica y precisa que los modelos tradicionales en yeso. A partir de un archivo de escaneo se abre un universo de posibilidades de estudio y trabajo de la imagen mediante la utilización de diferentes softwares(31) (Fig. 7).

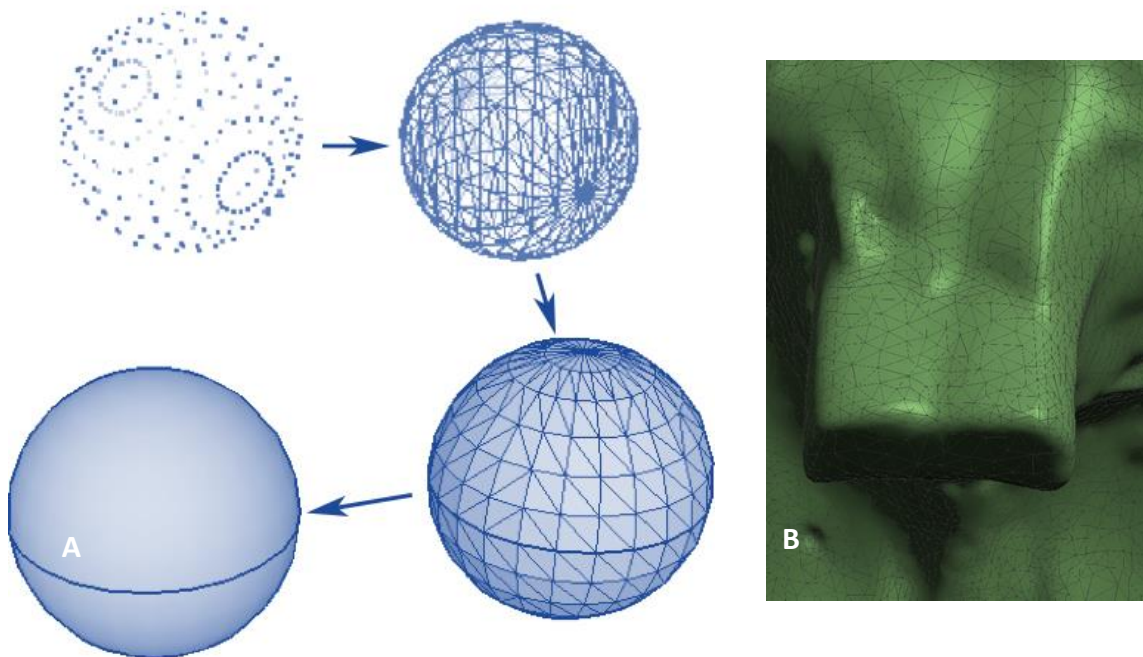


Fig. 7: A: Esquema grafico de la conformación de un objeto 3D en formato .stl. La sigla stl (*Standard Triangle Language*) es el formato de que define a la mayoría de los de objetos 3D utilizados en la odontología digital. (<http://toninadal.frax3d.com/stl>). B: Vista ampliada a partir del escaneo 3D de los modelos de estudio. Se observa la zona de los incisivos superiores.

Si tenemos en cuenta el conjunto de conceptos que se han ido desarrollando en los párrafos anteriores, es posible deducir que: conocer los efectos de la medicación anticonceptiva en relación al tratamiento ortodóncico, es de suma importancia, para informar correctamente a nuestros pacientes de la interacción que puede existir entre esta medicación y la magnitud del movimiento dental.

El tiempo de duración del tratamiento ortodóncico es una de las cuestiones más importantes que todos los pacientes se plantean antes de iniciarlo. Generalmente las preguntas están enfocadas, a qué tipo de aparatología se puede utilizar para que se disminuya el tiempo de tratamiento (32).

Actualmente se ofrecen en el mercado una gran variedad de técnicas y procedimientos con el fin de lograr acortar el tiempo de tratamiento. Sin embargo es escasa la información y la investigación que se desarrolla con el objetivo de conocer las características del metabolismo propio de cada paciente, el cual en gran medida puede verse modificado debido a diferentes factores como es el caso de la medicación. Esta puede favorecer o perjudicar el resultado de las maniobras clínicas odontológicas.



Por todo lo antes mencionado, este trabajo de investigación propone estudiar el efecto de la anticoncepción hormonal inyectable, con una preparación esteroidea de efecto prolongado, durante el proceso de remodelación ósea provocado por la aplicación de fuerzas ortodóncicas en ratas hembras adultas.



HIPÓTESIS:

“El fármaco anticonceptivo inyectable, genera una disminución en el movimiento dentario, al interactuar sobre el proceso de remodelación ósea, que se origina ante la aplicación de fuerzas ortodóncicas”.



OBJETIVO GENERAL:

Estudiar el efecto de un fármaco anticonceptivo inyectable sobre la magnitud del movimiento y el proceso de remodelación ósea, provocado por la aplicación de fuerzas ortodóncicas en ratas hembras adultas.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Desarrollar un protocolo para valorar la magnitud del movimiento dentario, a partir de la digitalización de modelos.
- Determinar la magnitud del movimiento dentario, en respuesta a la aplicación de fuerzas ortodóncicas, en el maxilar superior de ratas hembras adultas tratadas con un anticonceptivo inyectable.
- Analizar los valores de la hormona esteroidea en muestras de sangre de ratas hembras adultas tratadas y no tratadas con un anticonceptivo inyectable.
- Validar el modelo experimental de simulación de tratamiento ortodóncico bajo el efecto del tratamiento crónico con un anticonceptivo inyectable.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Animales de experimentación y diseño experimental:

Se utilizaron 12 ratas wistar hembras de 250 ± 50 gramos de peso corporal. Los animales se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos experimentales:

- I. GRUPO TRATADO (GT): Con administración de fármacos anticonceptivos. Se les aplicaron fuerzas ortodóncicas durante 7 días en el hemimaxilar superior izquierdo, el lado derecho se consideró el lado control. Se administraron 4 dosis en total. Una cada 5 días. Se comenzó la aplicación 10 días previos a la colocación de la aparatología ortodóncica y se continuó con el esquema de dosis hasta la finalización del periodo experimental (Fig. 8).
- II. GRUPO CONTROL (GC): Sin administración de fármacos anticonceptivos. Se les aplicaron fuerzas ortodóncicas durante 7 días en el hemimaxilar superior izquierdo, el lado derecho se consideró como el lado control. A la mitad de los animales se les administro aceite de ricino como placebo en igual esquema de dosis que al grupo tratado.

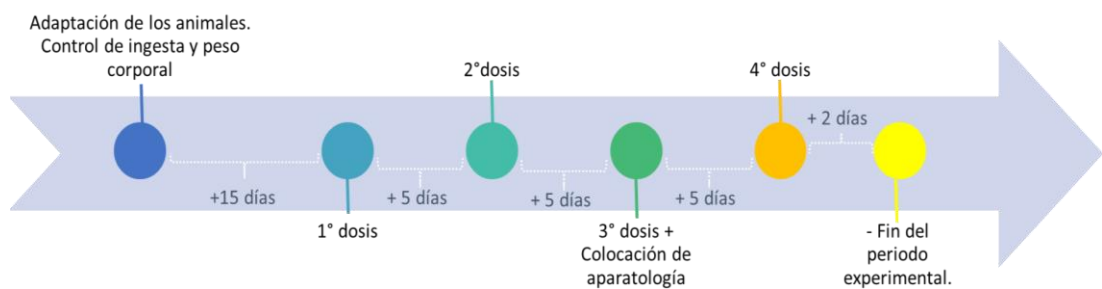


Figura 8: Esquema de aplicación de dosis y colocación de aparatología.

Control de ingesta y peso corporal:

Los animales fueron dispuestos en cajas con un bolsillo metálico en la puerta de acceso, donde se colocó el alimento pre pesado (balanza digital de precisión Want) entre las 9 y las 10 h. La diferencia en peso (gr.) del alimento entre un día y el siguiente, dividido por el número de animales, fue el valor que se registró para medir la ingesta diaria de comida. El peso corporal de cada animal en cada grupo experimental se determinó entre las 8:00 y 12:00 h. La ingesta de bebida se registró diariamente pesando la botella que contiene el agua de bebida y la diferencia de peso entre un día y el siguiente dividido el número de animales. (Fig. 9)



Figura 9: Fotografía de los animales de experimentación dentro del bioterio.

Administración del fármaco anticonceptivo:

A los grupos tratados (GT), se les administró una inyección intramuscular de 1,5 mg/kg de peso corporal del anticonceptivo Mesigyna (5 mg de Valerato de Estradiol y 50 mg de Enantato de Noretisterona por ml.) una vez cada 5 días. (Fig. 10) Se comenzó la aplicación 10 días previos a la colocación de la aparatología ortodoncica y se continuó con el esquema de dosis hasta la finalización del periodo experimental. Es decir que se colocaron 3 dosis antes de la aplicación de la aparatología, y una cuarta dosis mientras estaba la aparatología en boca. Lo que equivale a 4 meses de tratamiento en una mujer

adulta (19). A la mitad de los animales del grupo control se les inyectó un placebo (aceite de ricino) para igualar las condiciones.



Figura 10: Fotografía del momento de aplicación de la dosis. La inyección intramuscular se utiliza como una vía de administración sistémica, en estudios de liberación lenta (formulaciones oleosas). Se realizó entre la cara lateral y la craneal de los músculos del muslo. Debe sujetarse la pata del animal firmemente, introduciendo la aguja cuidadosa y decididamente(33).

Aplicación de aparatología ortodóncica:

Los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con una dosis combinada de ketamina/xilazina (80 /12.8 mg/kg de peso corporal respectivamente).

Fue necesaria la elaboración de una camilla diseñada especialmente (Fig. 11), con la finalidad de contener adecuadamente a los animales y permitir el correcto abordaje del operador.

La misma se realizó, basándonos en diseños observados en estudios previos, en los cuales se trabajaban con esta especie animal y aparatología ortodóncica similar (25,34). La camilla se compone de una plataforma principal, sobre la cual se encuentra un soporte plástico que contiene el cuerpo del animal. A su vez tiene un segundo soporte articulado al principal, que permite sostener de manera adecuada la zona de cabeza y cuello. Dentro de los aditamentos extras, agregamos tiras de contención y un arco para sujeción de retractores de carillos.

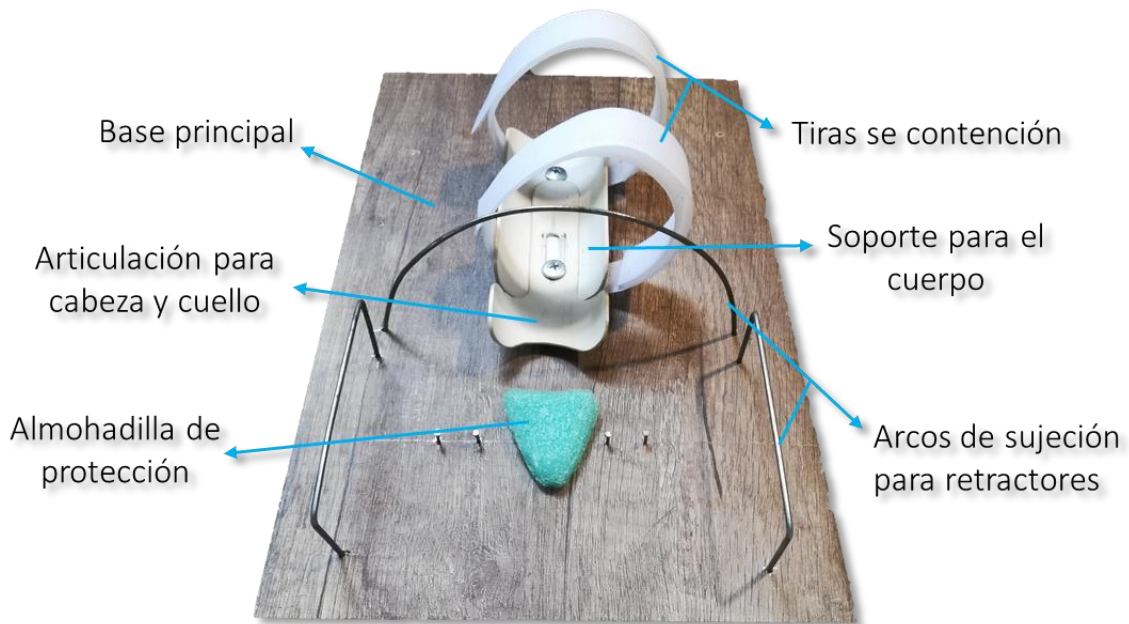


Figura 11: Esquema de la camilla diseñada y sus elementos principales.

Se diseñó también un espátula de bordes romos especialmente adaptada para poder separar fondo de surco a la hora de colocar las ligaduras interproximales, evitando la laceración de los tejidos blandos del animal. (Fig. 12)

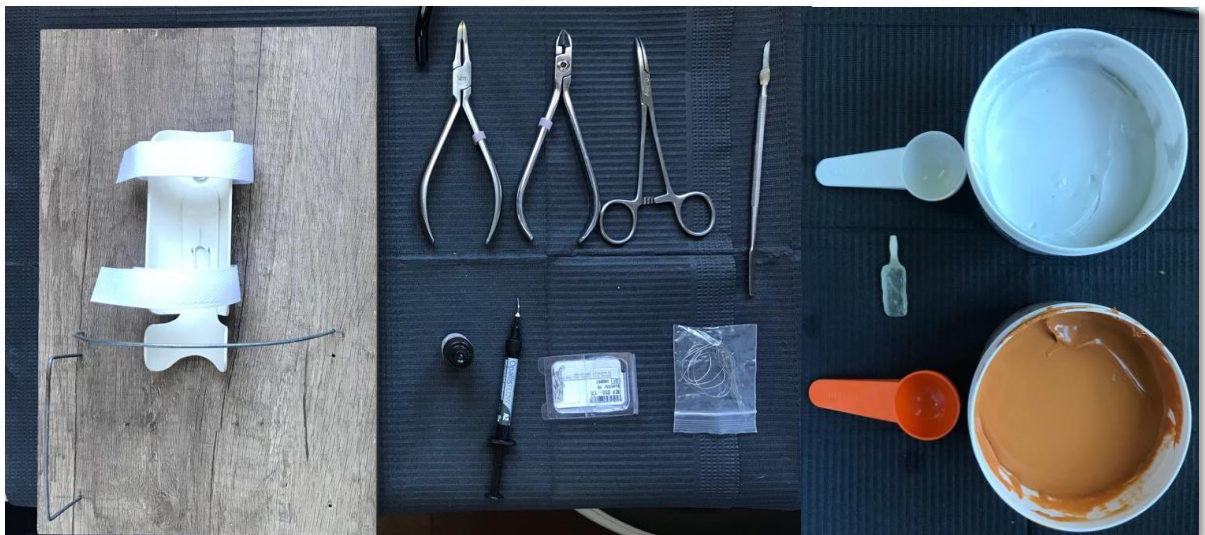


Figura 12: Fotografía de la preparación de la mesa clínica. En ella podemos observar elementos como las cubetas adaptadas a los maxilares de los animales y la espátula de bordes romos para facilitar la separación de los tejidos.

Con una cubeta especialmente diseñada se tomó una impresión inicial con silicona livina por condensación. A continuación se procedió a colocar la aparatología ortodóncica.

El aparato utilizado ha sido diseñado por Heller y Nanda (35) para ser aplicado específicamente en ratas, y luego modificado por Martins-Ortiz (34). El mismo consiste en un resorte de nitinol expandido que se extiende desde el incisivo superior al primer molar superior y se fija con alambre de acero de 0,25mm de diámetro y composite (Fig. 13 y 14). Según indica la literatura se aplicaron fuerzas de 25 gr registradas con dinamómetro. Se colocó solo en los hemimaxilares izquierdos de cada rata, sirviendo el lado derecho como control sin aplicación de fuerzas (34).

Pasado el período experimental de 7 días, las ratas de ambos grupos fueron anestesiadas y sacrificadas. En el mismo momento que se retiraron las fuerzas, se volvieron a realizar las mediciones y se tomó una impresión final con silicona liviana.



Figura 13: Esquema de la aparatología ortodóncica utilizada.



Figura 14: Fotografía intraoral de la aparatología una vez colocada.

Diseño e impresión de cubetas con tecnología 3D (CAD- CAM):

Sobre modelos de ratas wistar de 250 ± 50 g obtenidos previamente, se determinó la superficie en cm^2 y se obtuvo un valor promedio de la misma. Se eligió el modelo con valores similares a la media, el que fue empleado para diseñar la cubeta customizada para rata. Este modelo fue escaneado utilizando un scanner digital (Carestream CS 3600). Mediante el empleo del software *Meshmixer 3.5*, se diseñó la cubeta la cual luego fue materializada utilizando la impresora 3D Anycubic Photon con tecnología LCD.

Medición del movimiento dentario:

En los animales de los grupos GC y GT se midieron la distancia entre la cara mesial del primer molar superior y la distal del incisivo superior. Como hemos mencionado, utilizando una cubeta especialmente diseñada se obtuvieron impresiones iniciales y finales con silicona por condensación liviana. Se realizaron los correspondientes vaciados con yeso tipo IV (densita extraduro). Los modelos obtenidos fueron escaneados utilizando un scanner digital (Carestream CS 3600). De esta manera se obtuvo un archivo digital en formato .stl por medio del cual pudimos calcular las medidas a través de un software específico (Ceramill Mind, desarrollado por Amann Girrbach) (Fig. 15). Esto permitió comparar ambas mediciones.



Figura 15: Modelo escaneado y escáner utilizado para la obtención del mismo.

Extracción de sangre:

Una vez pasado el periodo experimental y luego de la anestesia, se tomaron muestras de sangre por punción cardíaca de todos los animales. Las muestras se mantuvieron en hielo y posteriormente fueron centrifugadas durante 10 minutos a 5000 rpm. El plasma se colocó en un tubo Eppendorf y se mantuvo a -20°C hasta el momento de su análisis. (Fig. 16)

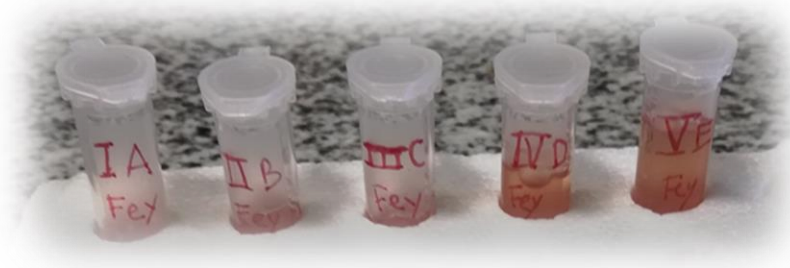


Figura 16: Fotografía de las muestras de plasma.

Dosaje de hormona: La determinación de Estradiol (E2) fue realizada mediante inmunoensayo competitivo de quimioluminiscencia directa, utilizando el equipo Advia Centaur (Siemens). Para el E2 la sensibilidad analítica fue de 7 pg/ml (36).

Los resultados se expresaron como media \pm ES. Se empleó el test de *Student* (independiente y apareado), las diferencias significativas se consideraron con un $p < 0.05$.

RESULTADOS:

La medicación anticonceptiva, tiene una gran prevalencia de uso entre las mujeres en la actualidad. La bibliografía nos demuestra que los estrógenos pueden interactuar con los procesos de reabsorción ósea, los cuales son uno de los mecanismos que se producen cuando se aplica una fuerza ortodóncica (29). No se encontraron informes previos que evaluaran la relación de anticonceptivos inyectables de uso prolongado con relación al movimiento ortodóncico. A continuación se expresan los resultados obtenidos con la finalidad de responder a los objetivos previamente descriptos.

Control de ingesta y peso corporal:

No se hallaron diferencias significativas entre los valores de control de ingesta, de agua de bebida ni de peso corporal entre ambos grupos. Tampoco se registraron marcadores de malestar o estrés en los animales como por ejemplo pérdida de pelo, pérdida de peso o irritabilidad en ninguno de los dos grupos.

Diseño e impresión de cubetas con tecnología 3D (CAD- CAM):

Las cubetas para la toma de impresiones de las arcadas superiores de ratas Wistar de 250 ± 50 gr. de peso corporal, fueron diseñadas durante la ejecución de este proyecto, puesto que las cubetas estándar que existen en el mercado son para humanos y resultó imposible adaptarlas al tamaño y morfología característica de la rata. A partir de la secuencia que se describirá a continuación, se obtuvieron por un lado, un archivo en formato .stl con la forma y tamaño adecuado de una cubeta customizada para los animales que conformaron los grupos experimentales. Este archivo permitirá en un futuro volver a imprimir y reproducir este producto cuantas veces sea necesario en próximas experiencias (Fig. 17 - 23)

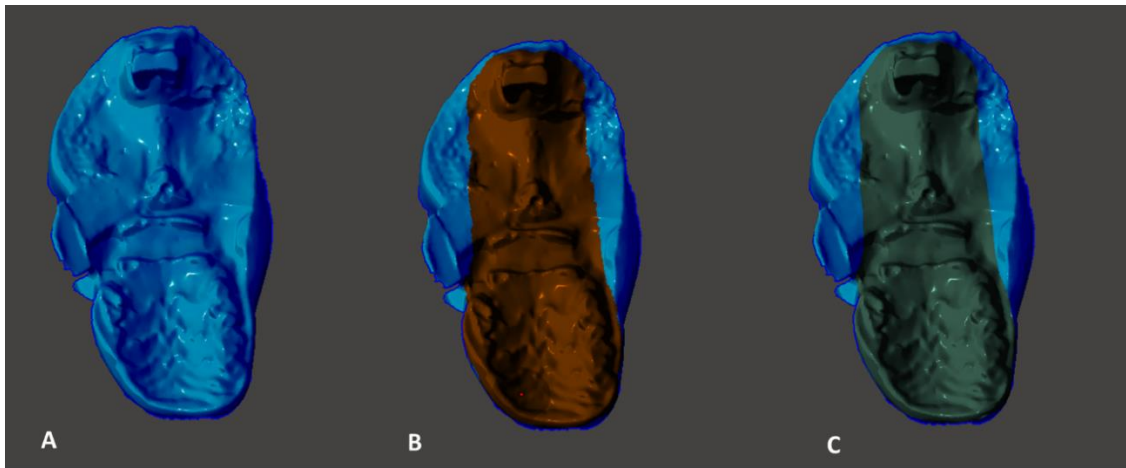


Figura 17: Proceso de diseño de cubeta individual. A: modelo 3D inicial. B y C: proceso de selección del área de trabajo. La que luego determinará el tamaño y forma de la cubeta.

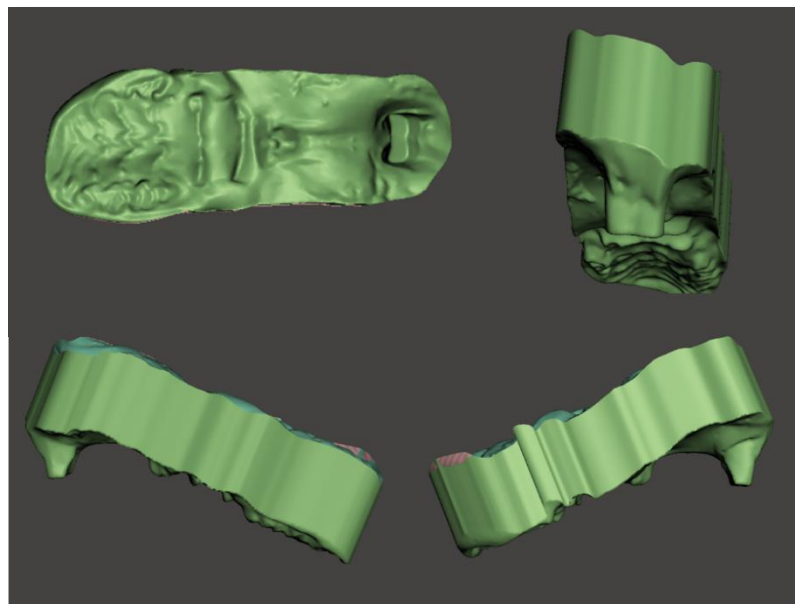


Figura 18: Proceso de diseño de cubeta individual. Aplicación de la herramienta “extrusión”, con la finalidad de generar el espesor necesario para conformar la cubeta. Vista de varios planos.

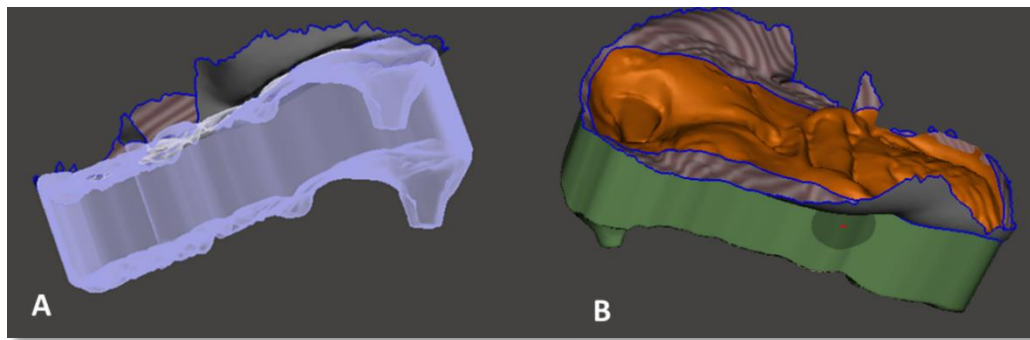


Figura 19: Proceso de diseño de cubeta individual. Aplicación de la herramienta “diferencia booleana”. Proceso de creación de un objeto mediante la combinación de dos a través de una operación matemática. En este caso se realizó una resta de volúmenes entre el modelo inicial y la futura cubeta. A: vista en transparencia de modelo inicial y modelo creado por extrusión (futura cubeta). B: Vista de superficie interna con diferencia booleana ya aplicada.

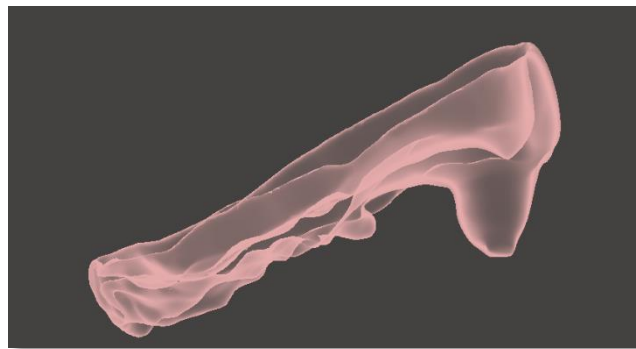


Figura 20: Proceso de diseño de cubeta individual. Utilización de herramientas de edición para conformación de la cubeta. Se generó un ahuecamiento interior para poder darle espacio suficiente a la silicona en el momento de la toma de impresión.

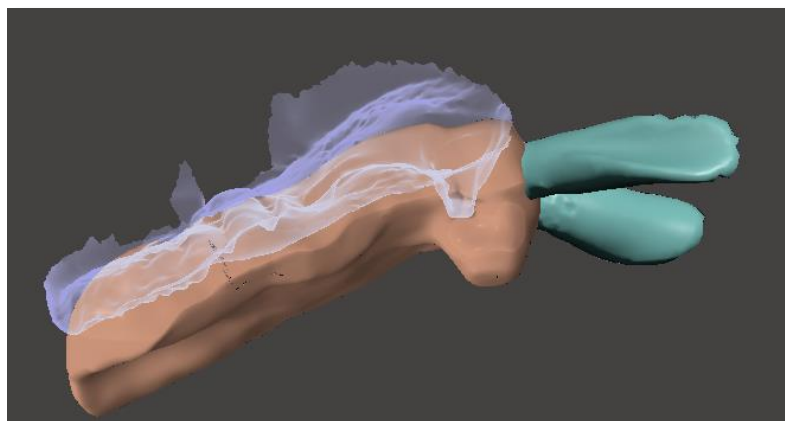


Figura 21: Proceso de diseño de cubeta individual. Uso y adaptación de objeto 3D prediseñado del software como mango para manipulación de la cubeta.

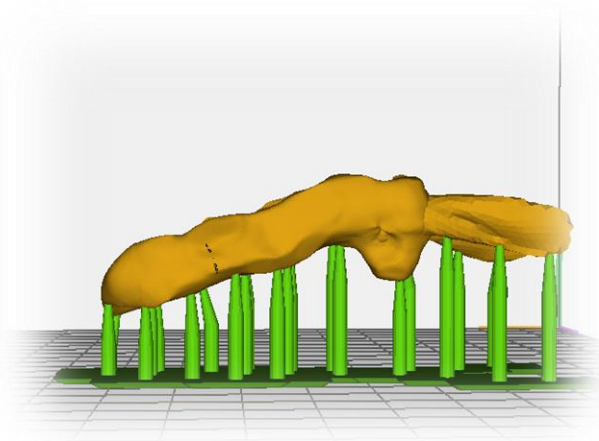


Figura 22: Proceso de impresión de cubeta individual. Configuración de volúmenes y colocación de conectores previo a la impresión. .

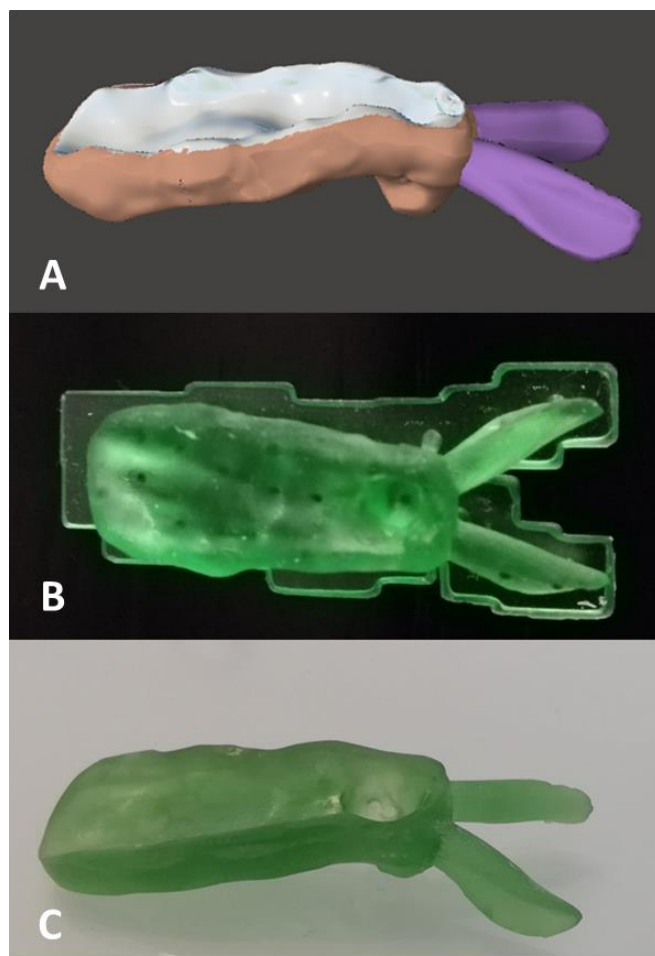


Figura 23: Proceso de impresión de cubeta individual. A: Diseño (CAD). B: Impresión (CAM), fotografía del modelo impreso todavía con los conectores. C: Cubeta finalizada.

Digitalización de modelos:

Con el empleo del modelo diseñado, se tomaron impresiones de cada uno de los animales en ambos grupos antes y después de finalizar el tratamiento ortodóncico, estos fueron escaneados y se obtuvieron archivos .stl. Por medio de estos registros digitales fue posible determinar medidas exactas para la valoración del movimiento dentario. El tener un modelo en formato .stl, nos permitió poder visualizar en todos los planos del espacio, al mismo tiempo que utilizar vistas de gran acercamiento de la imagen al momento de registrar las medidas. La herramienta utilizada fue la aplicación de regla 3D del software Ceramill Mind, desarrollado por Amann Girschbach (Fig. 24). La ventaja de este método radica especialmente en eliminar los errores propios de técnicas menos precisas, como la medición sobre el modelo físico con calibre analógico o la toma de medidas a partir de una macrofotografía, la cual sigue siendo un registro 2D.

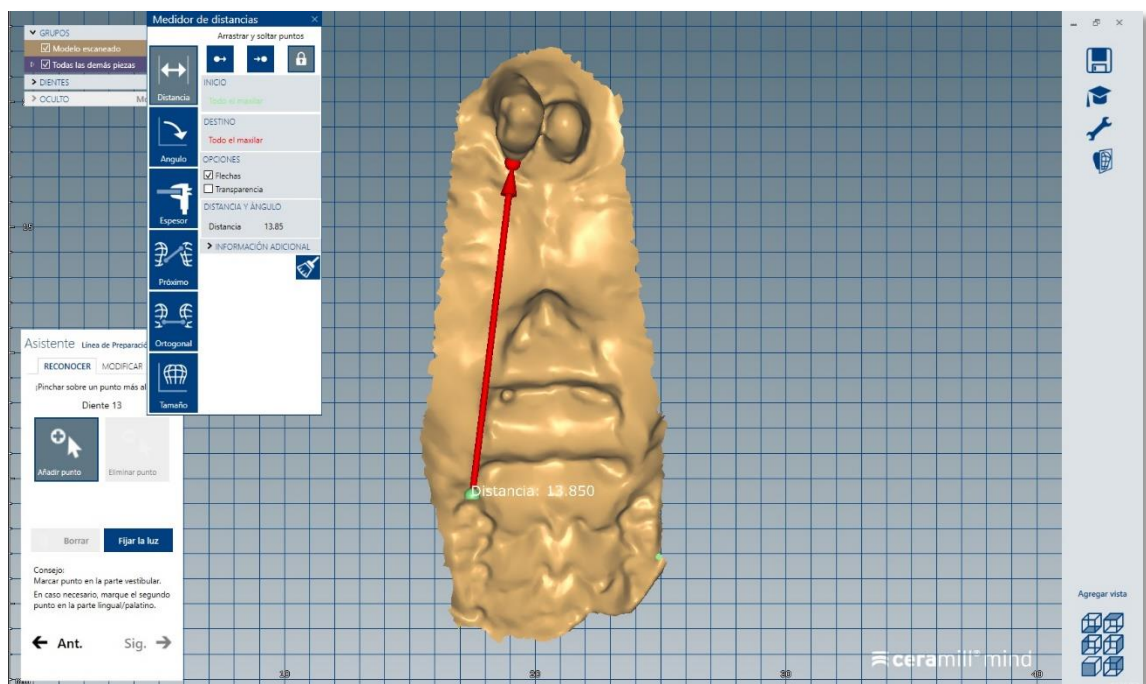


Figura 24: Proceso de medición a través del uso de software Ceramill mind.

Movimiento dentario:

El movimiento dentario fue determinado en los modelos digitalizados, se midió la distancia entre la cara mesial del primer molar superior y la distal del incisivo superior. La diferencia existente entre la medición obtenida en el modelo post tratamiento y la medición pre tratamiento fue determinada en ambos grupos experimentales. Nuestros resultados demuestran que el movimiento dentario en el grupo tratado con el anticonceptivo fue menor que en el grupo control: $0,61 \pm 0,01$ mm y $0,86 \pm 0,01$ mm respectivamente $p < 0,01$ (Fig. 25)

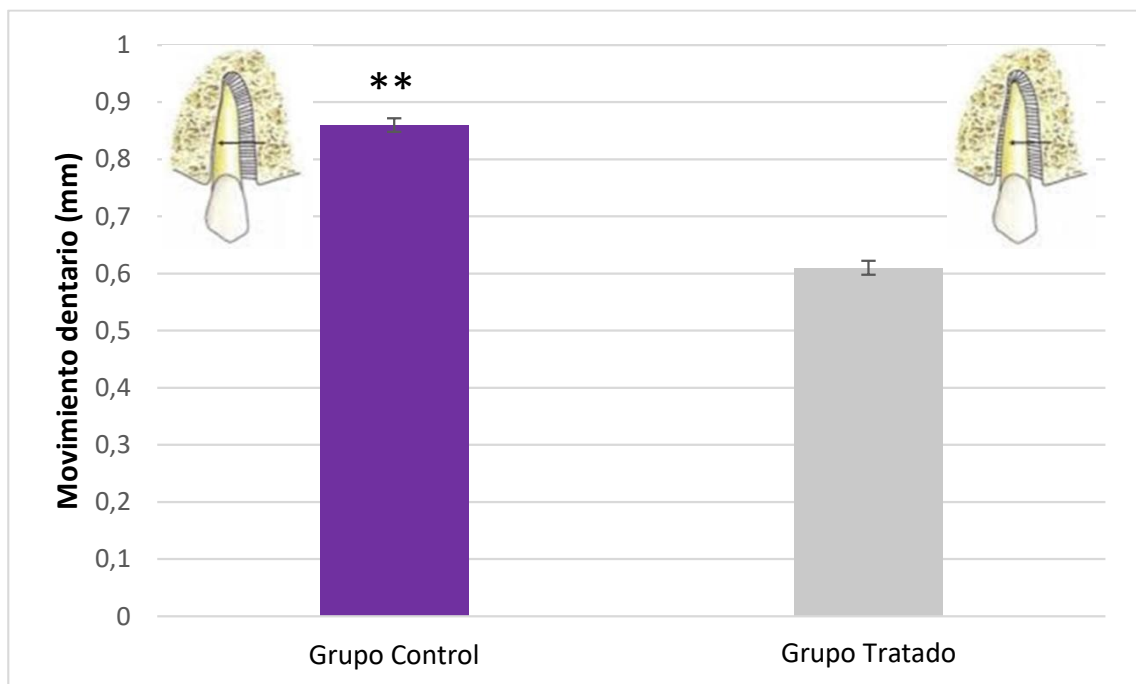


Figura 25. Se muestran los valores (media \pm ES mm) del movimiento dentario producido por el tratamiento ortodóncico en animales tratados y control. $**p < 0.01$.

Niveles de estradiol en sangre:

La valoración de los niveles de estradiol es un aspecto importante para validar el modelo experimental, a fin de estudiar el movimiento dentario provocado por la aplicación de fuerzas ortodóncicas en ratas tratadas con anticonceptivos inyectables de efecto prolongado durante el proceso de remodelación ósea. En este sentido los valores de estradiol hallados en ratas pertenecientes al grupo tratado (GT) fueron significativamente mayores que en el grupo control (GC); $103,0 \pm 9,5$ pg/mL y $19,8 \pm 4,5$ pg/mL respectivamente $p=0,0001$ (Fig. 26).

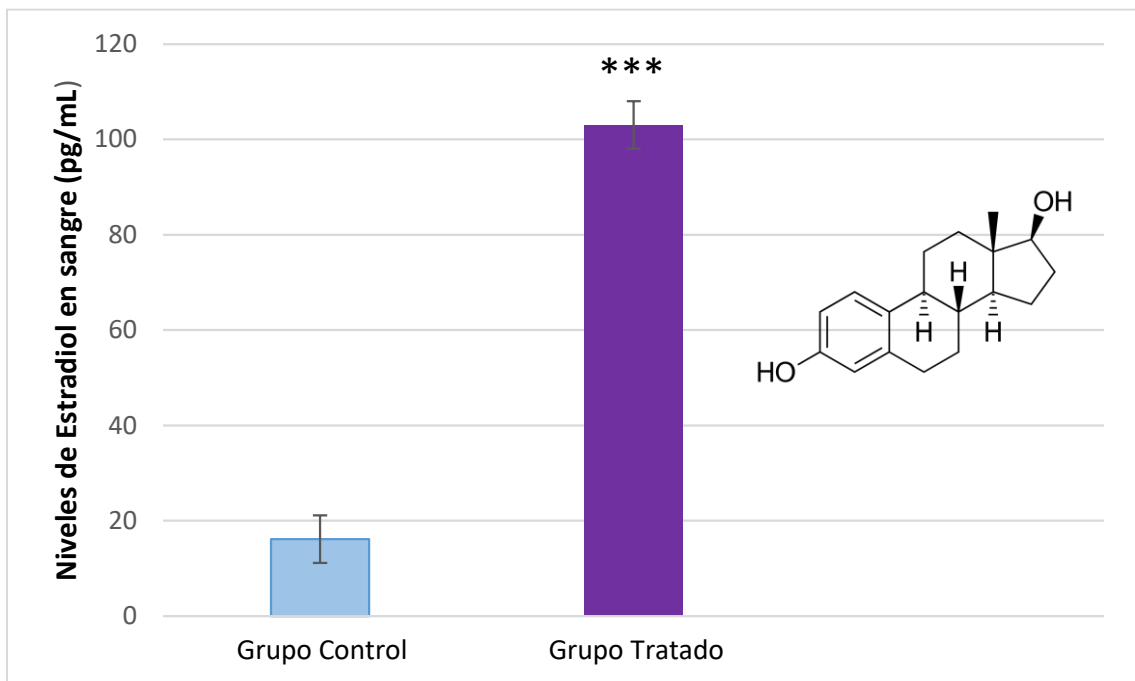


Figura 26. Valores de estradiol hallados (media \pm ES pg/mL) en las muestras obtenidas del GT y GC.

*** $p=0,0001$.

DISCUSIÓN:

El movimiento dentario por aplicación de fuerzas ortodóncicas depende de la remodelación eficiente del hueso alveolar. Las teorías del movimiento ortodóncico siguen siendo especulativas, pero la documentación histológica es inequívoca. El ligamento periodontal sometido a presión dará como resultado la resorción ósea, mientras que el ligamento periodontal frente a fuerzas de tensión dará como resultado la formación de hueso (12).

Las moléculas presentes en medicamentos y nutrientes consumidos regularmente por los pacientes pueden alcanzar los tejidos periodontales a través de la circulación e interactuar con células blanco como osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. El efecto combinado de las fuerzas mecánicas y uno o más de estos agentes podría generar un efecto inhibitorio, aditivo o sinérgico (22).

Los anticonceptivos hormonales combinados son un método de anticoncepción ampliamente utilizado. Por otra parte, el 88% de las usuarias de anticonceptivos informan que además los emplean para fines no anticonceptivos, como la regulación menstrual, el dolor menstrual y el tratamiento del acné (37). Por lo tanto su uso comienza tan pronto como a los 10 años de edad y continúa hasta la edad adulta (38).

La inquietud de muchos investigadores por dilucidar la relación existente entre la terapia con estrógenos y el metabolismo óseo ha sido fuente de muchos estudios realizados en los últimos años (15, 26, 37, 39).

Se ha demostrado que los anticonceptivos reducen el recambio óseo, no obstante, sólo se han realizado dos estudios previos específicos a cerca del efecto de los anticonceptivos sobre el recambio óseo alveolar provocado por el tratamiento ortodóncico: Solís Guerrero en el año 2006 (21), utilizaron una única dosis inyectable de acetato de medroxiprogesterona acompañado de cipionato de estradiol y Olyae en el año 2013 (27), un esquema de administraciones orales 5 veces a la semana de ethinylestradiol más norgestrel. No existen publicaciones que evalúen el efecto de la administración prolongada de anticonceptivos inyectables de larga duración sobre el movimiento dentario en el tratamiento ortodóncico.

En este trabajo se evaluó el efecto de la combinación de 50 mg de enantato de noretisona y 5 mg de valerato de estradiol en ratas hembras adultas sobre el movimiento dentario provocado por fuerzas ortodóncicas. En nuestro modelo experimental el esquema de aplicación intramuscular del fármaco en los animales de experimentación, se realizó según el diseño propuesto en el año 2014 por Haasan et al. El nombre comercial del fármaco empleado en nuestro estudio es *Mesygina*, un anticonceptivo

inyectable ampliamente difundido entre la población mundial. Se simuló un tratamiento prolongado el cual equivaldría a un periodo de 4 meses en una mujer.

El único trabajo hallado en la bibliografía que relaciona la anticoncepción hormonal inyectable con los efectos del tratamiento ortodóncico es el de Solís Guerrero (21). En su metodología aplica una única dosis inyectable, lo que es controversial ya que la terapia anticonceptiva es utilizada naturalmente de manera crónica. Motivo por el cual el esquema de dosis propuesto en nuestro trabajo, se seleccionó con el fin de simular un tratamiento prolongado.

En relación al método utilizado para generar movimiento dentario se empleó el aparato diseñado en 1979 por Heller y Nanda (35) para ser aplicado específicamente en ratas, y luego modificado en 2004 por Martins-Ortiz (34). Este modelo genera una fuerza hacia mesial del primer molar superior. Es un modelo ampliamente difundido y empleado en estudios que necesitan generar movimiento dentario en ratas wistar adultas (25, 40, 41, 42). Olyae (27), en su estudio sobre efecto de anticonceptivos orales y movimiento dentario, utiliza un resorte fabricado en alambre de acero inoxidable de 0,35 mm (Dentaurum) con la finalidad de distalizar los incisivos superiores. En los modelos de tratamiento ortodóncico en roedores, generalmente los incisivos se utilizan como anclaje, y no como elementos sobre los cuales generar el movimiento ya que estos dientes se caracterizan por poseer erupción continua durante toda la vida (28). Además el resorte fabricado en el estudio antes mencionado, esta hecho a partir de una aleación de acero. Este material tiene como característica una mayor rigidez, y por lo tanto una alta deflexión de carga al transmitir las fuerzas. En nuestro esquema de trabajo la selección de un resorte cerrado de Nitinol se basa en que la evolución de las aleaciones de ortodoncia está impulsada por la necesidad de lograr características de baja deflexión de carga y el Nitinol es la aleación de elección si lo que necesitamos es generar fuerzas suaves y continuas, las cuales se prefieren para un movimiento óptimo de los dientes (43).

Dos aspectos se tuvieron especialmete en cuenta en nuestro esquema de trabajo, los cuales no fueron descriptos en los estudios previos. Por un lado, el dosaje de estradiol a partir de muestras de sangre en ambos grupos experimentales para validar el modelo. En los resultados obtenidos se observa que la administración prolongada del anticonceptivo inyectable en el grupo de animales tratados (GT), resultó en un incremento de los valores de estradiol en sangre cinco veces superior al hallado en animales controles. El segundo aspecto que diferencia nuestro estudio de la bibliografía

disponible es el hecho de realizar las mediciones de la magnitud del movimiento mediante la obtención de modelos 3D.

La introducción de dispositivos digitales (escáneres intraorales y extraorales, escáneres faciales, tomografías de haz cónico, etc.) y softwares de procesamiento (software de diseño asistido por computadora / fabricación asistida por computadora “CAD / CAM”) junto con potentes herramientas de fabricación y creación de prototipos (fresadoras e impresoras 3D), están transformando radicalmente la odontología (44). Es por eso que al momento de trabajar en investigación básica nos pareció importante no dejar de lado estos avances tecnológicos sino aplicarlos para enriquecer y mejorar los resultados de nuestras experiencias. Mediante la digitalización de los modelos obtenidos fue posible tomar mediciones precisas. Por medio de softwares específicos se minimizaron los errores ya que se observaron los modelos en todas las dimensiones y a máximo aumento, al momento de seleccionar los puntos de referencia que se tuvieron en cuenta para comparar la magnitud del movimiento en ambos grupos. Estudios previos, utilizaron un calibre digital y tomaron mediciones directas, lo cual dado el pequeño tamaño de los maxilares de los animales resulta muy dificultoso y menos preciso (27, 41).

Como consecuencia indirecta de la digitalización de los modelos, con nuestro pensamiento enfocado en solucionar las dificultades ocurridas durante la toma de las impresiones, se logró como producto de este trabajo la fabricación de cubetas adaptadas a la anatomía de los maxilares de ratas Wistar mediante tecnología CAD/CAM. Una cubeta de impresión tiene la finalidad de llevar el material de impresión a la cavidad bucal, permitir la adaptación del mismo sobre las superficies del campo operatorio a reproducir y mantener dentro de los límites mínimos los cambios dimensionales que se producen durante el procedimiento (45). Por lo tanto el contar con cubetas individualizadas, nos asegura mayor precisión y mínimos inconvenientes en próximas experiencias. Lo ideal sería, en un futuro, poder eliminar la toma de impresiones con silicona, realizando un escaneo directo de los maxilares. Hasta el momento, no ha sido posible dado que no contamos con cabezales de escáner de tamaño extra pequeño capaces de poder acceder a la cavidad bucal de los roedores.

Los resultados del presente estudio, en cuanto a la comparación de la magnitud del movimiento en milímetros generado tras la aplicación de 7 días de fuerzas ortodóncicas indican que hay una disminución en el grupo tratado con anticonceptivo (5 mg de Valerato de Estradiol y 50 mg de Enantato de Noretisterona por ml) acordando con los descriptos en otros estudios (21, 27). Próximos estudios serán necesarios para evaluar



lo que ocurre tanto a nivel celular como molecular, así como también como es afectada la densidad ósea del hueso alveolar tratado con terapia anticonceptiva.

CONCLUSIÓN:

Producto del trabajo se pudo:

- Evaluar los efectos que tiene un tratamiento prolongado con un anticonceptivo inyectables sobre el movimiento ortodónico.
- Validar el esquema de aplicación de dosis del anticonceptivo elegido, teniendo como indicador los valores obtenidos de estradiol en sangre.
- Introducir un nuevo método de medición preciso del movimiento dentario producido por fuerzas ortodónicas en ratas Wistar, aplicando los avances tecnológicos por medio de la digitalización de modelos.
- Acercar herramientas de diseño y medición empleando tecnología CAD-CAM a la investigación básica.
- Realizar mediante técnicas de impresión 3D cubetas customizadas, concordante con la anatomía maxilar de ratas Wistar adultas.

Tal como esta investigación lo ha demostrado, la administración de un anticonceptivo disminuye la magnitud del movimiento dental producido por fuerzas ortodónicas. Los resultados obtenidos fueron producto de toda una serie de pasos previamente descritos. El utilizar la mayor cantidad de herramientas digitales posibles para el registro de dichas medidas, nos permite asegurar exactitud y confiabilidad en dichos resultados. Los valores elevados de estradiol en el GT corroboraron la correcta administración del anticonceptivo. Al poder validar el modelo experimental, se logró una nueva opción de simulación de tratamiento crónico con un anticonceptivo inyectable y movimiento ortodónico el cual servirá para la realización de experiencias futuras.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nanda Ravindra, Andrew K. Biomecánicas y estéticas estrategias en ortodoncia clínica. Amolca. 2007;1:368.
2. Vellini Ferreire F. Ortodoncia diagnóstico y planificación clínica. Editorial Artes Médicas. Vol. 1º Edición. 2002. 361–398.
3. Marcotte M. Biomecánica en ortodoncia. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. 1º edición. 1992. 1–21.
4. Proffit W. Fields H. Sarver D. Ortodoncia Contemporánea. 5th Edition. Elsevier.; 2013. 1–768.
5. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, et al. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. J Periodontal Res. 2004;39(1):42–9.
6. Rygh P. Ultrastructural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth. Am J Orthod. 1976;70(3):269–81.
7. Jong T De, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development : Lessons for periodontal regeneration. J Periodont Res. 2017;(April):1–10.
8. Dudic A, Giannopoulou C, Kiliaridis S. Factors related to the rate of orthodontically induced tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop [Internet]. 2012;143(5):616–21.
9. Ricketts R. Técnica Bioprogresiva de Ricketts. Eitorial Médica Panamericana. 1º edición 1998. 1998. 1–20.
10. Martin TJ, Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation. Endocr Rev. 1992;13(1):316–28.
11. Wilches Buitrago L, García A, Quintero L, De Los Reyes A, Otero L. Comparison of the Biological Response Generated by Conventional and Self-Ligating Brackets. Univ Odontol [Internet]. 2014;33(70):21–9.
12. Roberts-Harry D, Sandy J. Orthodontics. Part 11: Orthodontic tooth movement. Br Dent J. 2004;196(7):391–4.
13. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(7):3597–602.
14. Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin-deficient mice . 2002;266(4):2002.
15. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. Am J Orthod

- Dentofac Orthop [Internet]. 2009;135(1):16–26.
16. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives : prescribing patterns , compliance , and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(5):201–13.
 17. Botell ML, Yamilé T, Riverón Q. Anticoncepción hormonal. *Rev Cuba Med Gen Integr.* 1997;13(1):49–58.
 18. Bassol S, Cravioto MC, Parada LM, Gurucharri C, Mello NR De, Castan A, et al. Mesigyna Once-a-Month Combined. *Contraception.* 2000;61:309–16.
 19. Haasan AM, Hosny S, Badr FM. Effect of Monthly Injectable Contraceptive (Mesigyna) on the Uterus of Adult Female Albino Rat : Histological and Immunohistochemical Study. *Egypt J Hosp Med.* 2006;22(March 2014):80–97.
 20. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013 (ENSSyR 2013) Presentación de resultados. 2013.
 21. Guerrero VS, Francisco J, Clavel G. Artemisa Efecto de estrógenos y progestinas en la formación inicial de osteoclastos inducidos por estrés mecánico. 2006;176–80.
 22. Diravidamani K, Sivalingam S, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *J Pharm Bioallied Sci [Internet].* 2012;4(6):299.
 23. Gallagher, JC. Tella S. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155–70.
 24. Okamoto A, Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Chiba N, Maeda A, et al. Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice. *Eur J Oral Sci.* 2009;238–47.
 25. Kirschneck C, Proff P, Fanghaenel J, Behr M, Wahlmann U, Roemer P. Annals of Anatomy Differentiated analysis of orthodontic tooth movement in rats with an improved rat model and three-dimensional imaging. *Ann Anat [Internet].* 2013;195(6):539–53.
 26. Tan Z, Zhao Q, Chen Y. The mutual effects between orthodontic tooth movement and estrous cycle or estrogen. *Biol Rhythm Res.* 2010;41(1):75–81.
 27. Olyae P, Mirzakouchaki B, Ghajar K, Seyyedi S, Shalchi M. The effect of oral contraceptives on orthodontic tooth movement in rat. 2013;18(1):146–50.
 28. Gudhimella AYIS, Huja SNPSS. Resolving differences between animal models for expedited orthodontic tooth movement. 2017;20(March):72–6.
 29. Rojas Acosta I DA. Efecto de los Anticonceptivos en el Movimiento Dental Ortodóntico. *Rev elect ULACIT.* 2016;9(1):29–37.
 30. Cantín M, Muñoz M, Olate S. Generation of 3D Tooth Models Based on Three-dimensional Scanning to Study the Morphology of Permanent Teeth. *Int J Morphol.* 2015;33(2):782–7.

31. Kihara H, Hatakeyama W, Komine F, Takafuji K, Takahashi T, Yokota J, et al. Accuracy and practicality of intraoral scanner in dentistry: A literature review. *J Prosthodont Res.* 2019;3–7.
32. Obilade OA, da Costa OO, Sanu OO. Patient/parent expectations of orthodontic treatment. *Int Orthod [Internet].* 2017;15(1):82–102.
33. Animals L. Refinando los procedimientos para la administración de sustancias. *Soc Española para las ciencias del Anim Lab.* 2001.
34. Martins-ortiz M. Influência dos bisfosfonatos na movimentação dentária induzida, na frequência e nas dimensões das reabsorções radiculares associadas. Tese Doutorado - Fac Odontol Bauru USP. 2004.
35. Heller IJ NR. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement . An experimental study . *Am J Orthod.* 1979;75(3):239–58.
36. Serpa I, Calvo K, Monserrat VT, Carbonaro M, Martinez MÁ, Rodríguez M, et al. Efectos del glifosato sobre el endometrio de ratas hembras. *Reproduccion.* 2015;30(1):14–25.
37. Wei S, Winzenberg T, Laslett LL, Venn A, Jones G. Oral contraceptive use and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(1):6–11.
38. Jackowski SA, Baxter-jones ADG, Mclardy AJ, Pierson RA, Rodgers CD. Bone Reports The associations of exposure to combined hormonal contraceptive use on bone mineral content and areal bone mineral density accrual from adolescence to young adulthood : A longitudinal study. *BONR.* 2016;5:e333–41.
39. Eleftheriades MI, Lambrinouadaki I V., Christodoulakos GE, Gregoriou O V., Economou E V., Kouskouni EE, et al. Effect of oral contraceptive treatment on bone mass acquisition in skeletally immature young female rats. *Contraception.* 2005;71(5):362–71.
40. Bakathir MA, Linjawi AI, Omar SS, Aboqura AB, Hassan AH. Effects of nicotine on bone during orthodontic tooth movement in male rats. 2016;37(10):1127–35.
41. Brunet MD, Araujo CM De, Batista AC, Johann R, Camargo ES, Tanaka OM. Effects of Zoledronic Acid on Orthodontic Tooth Movement in Rats. 2016;27:515–23.
42. Lteanu CRDORUO, Nescu ALINȘERBĂ, Ca ADBIBOȘ, Ihu CAMIM. Orthodontic tooth movement following analgesic treatment with Aspirin and Algocalmin . An experimental study. 2015;56(90):1339–44.
43. Kuntz ML, Vadori R, Khan MI. Review of Superelastic Differential Force Archwires for Producing Ideal Orthodontic Forces: an Advanced Technology Potentially Applicable to Orthognathic Surgery and Orthopedics. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(4):380–6.
44. Mangano F, Shibli JA, Fortin T. Digital Dentistry: New Materials and Techniques. *Int J Dent.* 2016;2016:2–4.



45. Varo O. Estudio piloto comparativo entre cubetas individuales en implantoprótesis. Av Odontoestomatol. 2006;22(4):211–6.