



6. ESTUDIO DE DENSIDAD RADIOGRÁFICA VOLUMÉTRICA EN MANDÍBULAS DE RATAS CON EL USO DE GELES DE ALENDRONATO Y ÁRNICA MONTANA.

Virga C, Aguzzi A, Moro C, De Leonardi A, De Leonardi G.

Cátedras de Farmacología y Terapéutica A y B – Facultad de Odontología - UNC
cmoro@unc.edu.ar

Resumen

El conocimiento del proceso de remodelación del alvéolo post-extracción que genera los cambios en el perfil clínico del paciente, así como las posibles terapéuticas disponibles, son fundamentales para la planificación del tratamiento odontológico. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la administración de geles de Alendronato (AL) y *Árnica montana* (AM) en forma tópica en la reparación del alvéolo postextracción. Materiales y métodos: AL y AM se utilizaron en forma de geles. El Control (C) fue gel de carboximetilcelulosa. El efecto se analizó en ratas macho Wistar de 120 ± 20 g, divididas en 4 grupos de 16 ratas cada uno. Los animales fueron anestesiados con una solución de ketamina/xilazina. Se realizó la extracción del primer molar inferior. Dichos alvéolos fueron rellenados con los geles. Los animales fueron tratados según normas universales de asepsia. Se les realizó la eutanasia mediante inyección intracardíaca de cloruro de potasio, bajo anestesia general. A los 0, 7, 15, 30 y 45 días, se tomaron imágenes DICOM 3D de mandíbulas de ratas (TC-CB Romexis – Planmeca), para medir la densidad radiográfica volumétrica de las zonas del sitio quirúrgico. La comparación de los datos se realizó por análisis de la variancia a dos criterios de clasificación. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0,05$. Resultados: Al evaluar los datos de densidad mediante ANOVA de dos vías (grupo y etapa), sólo resultó significativo el factor etapa ($p < 0,05$), observándose una tendencia creciente de densidad en función del tiempo, con diferencias significativas entre las etapas más tardías (30 y 45 días) respecto a las previas (inicial, 7 y 15 días). En cuanto al contraste grupal, si bien las diferencias no resultaron significativas ($p > 0,05$), cabe mencionar que el grupo AL registró los valores medios mayores en todas las etapas post tratamiento y que los dos grupos AM, presentaron respuestas similares, con poca actividad aparente según la densidad en las primeras etapas, y recién a los 30 días mostraron un incremento densitométrico apreciable respecto al grupo control. Conclusiones: Los resultados demuestran que AL administrado localmente sería una alternativa eficaz para el mantenimiento de la masa ósea postextracción.

Palabras clave: Alendronato, *Árnica montana*, reparación ósea.



Introducción

La cicatrización del alveolo después de una exodoncia sigue el proceso de remodelado presente en todo el tejido óseo humano, caracterizado por mecanismos combinados de resorción y aposición como respuesta a demandas funcionales. En condiciones ideales, el recambio óseo se equilibra mediante la formación y resorción, lo que permite el mantenimiento de la masa ósea y garantiza los niveles de calcio y fosfato. La curación del hueso alveolar después de la extracción dental se ha analizado en muchas condiciones experimentales y clínicas (1,2)

El Alendronato (AL) demostró ser uno de los más potentes inhibidores de la resorción ósea, incrementando la densidad mineral del hueso cuando se administra por vía subcutánea. Estudios in vitro en cuanto a la citotoxicidad celular de osteoclastos, demostraron que a dosis normales la viabilidad celular era del 98%; inclusive a dosis altas y excesivas, la viabilidad nunca fue inferior al 70%. Las tomas radiográficas de distintos tiempos, previa inyección subcutánea de AL mostró aumento de la radiopacidad, que fue incrementando con el tiempo. (3)

En los últimos años se han realizado diversas investigaciones concluyentes respecto a la prevención de pérdida ósea por los polifenoles. Dentro de los numerosos compuestos naturales que contienen polifenoles, encontramos *Árnica montana* (AM), una planta medicinal, cuya eficacia para aliviar el dolor postraumático y enfermedades inflamatorias ha sido demostrada (); sin embargo, es limitado el conocimiento que tienen los profesionales de la salud sobre esta y sus efectos beneficiosos.

El objetivo fue estudiar el efecto de la administración de geles de Alendronato (AL) y *Árnica montana* (AM) en forma tópica en la reparación del alvéolo postextracción.

Materiales y métodos

Tanto AL como AM se utilizaron en forma de geles realizados a partir de soluciones madres; para AM se utilizaron dos concentraciones al 20% (AM20) y al 40% (AM40). El Control (C) fue gel de carboximetilcelulosa. El efecto de las drogas se analizó en ratas macho de la línea Wistar de peso 120 ± 20 g, se dividieron en 4 grupos de 16 ratas cada uno. Los animales fueron anestesiados con una solución de ketamina/xilazina. Se realizó la extracción del primer molar inferior derecho e izquierdo. Dichos alvéolos fueron rellenados con geles preparados con las sustancias bajo estudio. Los animales fueron tratados según normas universales de asepsia. Al finalizar el experimento se realizó la eutanasia de los animales mediante inyección intracardíaca de cloruro de potasio, bajo anestesia general. Se realizaron determinaciones en los tiempos experimentales 0, 7, 15, 30 y 45 días. En todos los tiempos, se tomaron imágenes DICOM 3D de mandíbulas de ratas (TC-CB Romexis – Planmeca; Área de radiología e Imágenes de la Facultad de Odontología de la UNC). Se midieron las densidades radiográficas (UH: Unidades Hounsfield) correspondiente a la zona de extracción dentaria de las mandíbulas, delimitando para ello volúmenes de análisis con la herramienta provista por el software utilizado en este estudio (Planmeca Romexis Viewer) (Fig. 1). La comparación de los datos se realizó por análisis de la variancia a dos criterios de clasificación (tratamientos: control, AL, AM20 y AM40; y tiempos de tratamiento: 0, 7, 15, 30 y 45 días). Se utilizaron test paramétricos o no en función de los resultados obtenidos. Se consideraron diferencias significativas si $p < 0.05$.

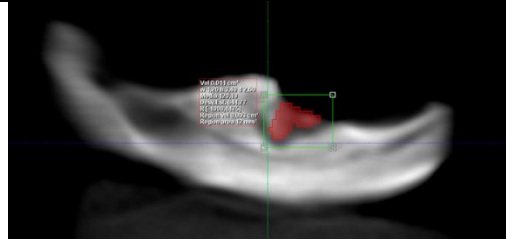


Figura 1. Corte tomográfico sagital en el cual se observa en rojo una sección del volumen de análisis generado a partir del trazado de áreas en varios cortes o planos paralelos.

Resultados

Se expresaron los valores densitométricos de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) registrados en los espacios tridimensionales evaluados en cada caso, que coincidían con las zonas de extracción dentaria para cada grupo y tiempo. (Tabla 1) Con la finalidad de visualizar los cambios experimentados entre etapas según grupo, se realizó el gráfico de medias en el que se apreció que en términos globales los valores registrados en cada grupo recién comienzan a experimentar un crecimiento visible con posterioridad a los 15 días de la extracción. (Fig. 2)

Al evaluar los datos de densidad mediante ANOVA de dos vías (grupo y etapa), sólo resultó significativo el factor etapa ($p < 0,05$), observándose una tendencia creciente de densidad en función del tiempo, con diferencias significativas entre las etapas más tardías (30 y 45 días) respecto a las previas (inicial, 7 y 15 días). En cuanto al contraste grupal, si bien las diferencias no resultaron significativas ($p > 0,05$), cabe mencionar que el grupo AL registró los valores medios mayores en todas las etapas post tratamiento y que los dos grupos AM, presentaron respuestas similares, con poca actividad aparente según la densidad en las primeras etapas, y recién a los 30 días mostraron un incremento densitométrico apreciable respecto al grupo control.

Tabla 1. Densidad radiográfica (UH) según grupo y etapa (media \pm desviación estándar)

Etapa	CONTROL	ARNICA-20	ARNICA-40	ALENDRONATO
0 días	184,8 \pm 87,5	206,6 \pm 27,2	180,7 \pm 100,4	197,6 \pm 33,2
7 días	219,8 \pm 171,8	240,9 \pm 137,7	247,6 \pm 116,8	312,6 \pm 258,8
15 días	336,6 \pm 195,1	385,2 \pm 257,8	434,5 \pm 207,7	497,2 \pm 210,9
30 días	509,1 \pm 172,8	582,0 \pm 202,5	610,1 \pm 227,0	721,8 \pm 245,3
45 días	664,7 \pm 92,4	728,4 \pm 176,6	700,3 \pm 95,6	787,2 \pm 166,3

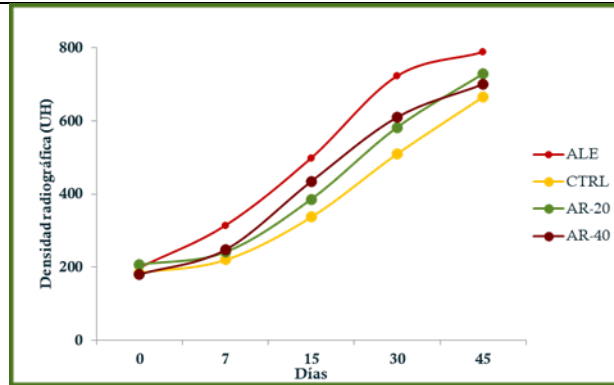


Figura 2. Densidad radiográfica según grupo y etapa. Los marcadores representan valores medios de densidad radiográfica expresados en unidades Hounsfield (UH).

Discusión y Conclusiones

Cabe recordar, que en el campo odontológico se manifiesta osteonecrosis de maxilares relacionada a la medicación como reacción adversa por administración de bisfosfonatos. Es por ello que se necesitan vías de administración alternativas como la vía local o sistemas de liberación de fármacos capaces de lograr una osteogénesis eficiente; en respuesta, los investigadores han tratado de encontrar portadores adecuados que puedan proporcionar una matriz osteoconductiva e impartir las propiedades de manejo requeridas para la implantación en el sitio de reparación con el fin de mejorar la carga de AL y evitar los efectos secundarios. En este trabajo, la administración local de Alendronato, demostró ser una alternativa eficaz para mejorar las condiciones de reparación ósea del alveolo post-extracción del primer molar inferior en ratas macho.

Referencias

1. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(3):219-233.
2. Allori AC, Sailon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14(3):259-273
3. Virga C., Aguzzi A., Aramburu G. Análisis radiográfico del tratamiento combinado de Alendronato y Monofluorofosfato de sodio en la regeneración ósea en ratas. *Revista Argentina de Osteología.* 2011; 10(1):12-18.
4. Leu S, Havey J, White LE, Martin N, Yoo SS, Rademaker AW, Alam M. Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% Arnica: a rater-blinded randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 557–563.
5. Kim CW, Yun YP, Lee HJ, Hwang YS, Kwon IK, Lee SC. In situ fabrication of alendronate-loaded calcium phosphate microspheres: Controlled release for inhibition of osteoclastogenesis. *J Control Release: Off J Control Release Soc.*2010; 147:45–53.