

ESTUDIO COMPARATIVOCLÍNICO-RADIOGRÁFICO DE LA EFICIENCIA DEL XEROGEL Y LIPOSOMA A BASE DE QUITOSANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEÍTIS ALVEOLAR EN RATAS WISTAR.

José Araujo¹, Eglee Negrón¹, Gladys Velazco¹, Dubraska Suárez¹, Anajulia González¹, Rosalba Florido⁶

1. Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología.

Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

2. Catedra de Anatomía Patológica. Facultad de Odonotologia. Universidad de los Andes Merida Venezuela

Correspondencia: ¹Cátedra de Odontología Social, Departamento de Odontología Preventiva y Social, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Casona La Sierra Primer Piso, Calle 23, entre Avenidas 2 y 3, Boulevard de los Pintores, Mérida (5101), Venezuela. Tel/Fax. 00(58) 274-2402382.

E-mail: alejdentistry@gmail.com

RESUMEN

La osteítis alveolar es una patología infecto-inflamatoria conocida como la complicación post-quirúrgica más común, que produce un intenso dolor. Las terapias convencionales en ocasiones producen efectos adversos; por ello han surgido tratamientos alternativos, como los biomateriales. El quitosano, es un biomaterial de origen natural, biocompatible, analgésico, antimicrobiano, coagulante, cicatrizante y regenerador óseo. Sin embargo, su efecto en la osteítis alveolar no ha sido estudiado. Por estas razones, se perfila como una alternativa terapéutica para esta patología. Se comparó la eficiencia del xerogel y liposoma a base de quitosano, para la remisión de la osteítis alveolar en ratas Wistar. Este estudio fue realizado en 15 ratas Wistar machos, adultas con peso entre 300gr-350gr, provistas por el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), se les extrajo el incisivo superior derecho y se indujo la osteítis alveolar. Los animales fueron divididos al azar en tres grupos: 5 ratas para el grupo control, 5 ratas para el grupo A tratadas con xerogel y 5 ratas para el grupo B con

liposoma. Estos grupos fueron evaluados clínicamente a los 3, 7, 10, 14 días y radiográficamente a los 7 y 14 días. Los signos clínicos remitieron más rápidamente con el liposoma, seguido por el xerogel en último lugar el grupo control. Radiográficamente, el liposoma produjo regeneración ósea más acelerada en comparación con el xerogel. Se concluyó que tanto el liposoma como el xerogel a base de quitosano representan una excelente terapéutica para la osteítis alveolar en ratas Wistar, siendo más eficiente el liposoma.

PALABRAS CLAVE: Osteítis Alveolar, Quitosano, Xerogel, Liposoma, Biomateriales, Reparación.

COMPARATIVE-CLINICAL-RADIOGRAPHIC STUDY OF THE EFFICIENCY OF XEROGEL AND LIPOSOMA BASED ON QUITOSAN FOR THE TREATMENT OF ALVEOLAR OSTEYITIS IN WISTAR RATS.

ABSTRACT

Alveolar osteitis is an infectious-inflammatory pathology known as the most common post-surgical complication, which produces intense pain. Conventional therapies sometimes produce adverse effects; So alternative treatments have emerged, such as biomaterials. Chitosan is a biomaterial of natural origin, biocompatible, analgesic, antimicrobial, coagulant, healing and bone regenerator. However, its effect on alveolar osteitis has not been studied. For these reasons, it is outlined as a therapeutic alternative for this pathology. The efficiency of xerogel and chitosan-based liposome was compared for the remission of alveolar osteitis in Wistar rats. This study was carried out on 15 male Wistar rats, weighing between 300gr-350gr, provided by the Bioterio of the University of Los Andes (BIOULA), the right superior incisor was extracted and the alveolar osteitis was induced. The animals were randomly divided into three groups: 5 rats for the control group, 5 rats for group A treated with xerogel and 5 rats for group B with liposome. These groups were evaluated clinically at 3, 7, 10, 14 days and radiographically at 7 and 14 days. Clinical signs remitted faster with the liposome, followed by xerogel lastly the control group. Radiographically, the liposome produced more rapid bone regeneration compared to xerogel. It was concluded that both liposome and xerogel based on chitosan represent an excellent therapeutic for alveolar osteitis in Wistar rats, the liposome being more efficient.

KEYWORDS: Osteitis Alveolar, Chitosan, Xerogel, Liposome, Biomaterials, Repair

INTRODUCCIÓN

En el ejercicio diario de la odontología, los pacientes acuden a consulta cuando sus estructuras dentarias padecen afecciones severas que sólo se resuelven con la exodoncia, lo que convierte a las extracciones dentarias en procedimientos quirúrgicos de práctica rutinaria.(1)En este procedimiento clínico se pueden presentar diversos tipos de complicaciones como la osteítis alveolar. La osteítis alveolar es una patología infecto-inflamatoria, reversible y localizada de forma superficial que aparece de 2 a 4 días después de una extracción dentaria (2), como consecuencia de una perturbación en la cicatrización de la herida alveolar (3). Es un estado necrótico del proceso alveolar, que debido a la ausencia de vasos sanguíneos no permite la proliferación de capilares, ni de tejido de granulación para organizar el coágulo sanguíneo, produciendo un dolor tan intenso que se considera una urgencia odontológica (2,4). Es la

complicación post-extracción más común, su frecuencia varía entre el 1 y 4%(2) pudiendo alcanzar el 68,4% en extracciones de terceros molares mandibulares impactados (3), y es más frecuente en el sexo femenino y en la tercera y cuarta década de la vida (2,3,5,6). Esta patología ha sido asumida con tratamientos locales y sistémicos convencionales. Dentro de las opciones para el tratamiento vía local se encuentran: el uso de anestésicos locales con vasoconstricción (2), irrigaciones intraalveolares con solución fisiológica o agua destilada (2,5,6); curetaje del alvéolo(2,5,7) o la colocación de Alvogyl® (8-10). De la misma manera, tenemos los tratamientos de la vía sistémica como el uso de analgésicos, barbitúricos, antiinflamatorios y antibioticoterapia pre y post extracción (2,3,6,11-13). Sin embargo estos tratamientos pueden generar diversas complicaciones, tales como reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos, antibióticos y/o AINEs, el legrado del alvéolo puede diseminar

la infección retardando la cicatrización, además de que si se realiza con mucha fuerza se puede producir una comunicación bucosinusal, en el caso de alvéolos postero-superiores. Igualmente, la colocación de materiales dentro del alvéolo como es el caso de tapón gelita, Alvogyl®, gasa iodoformada y otros, ha caído en desuso, ya que se pueden desalojar fácilmente del alvéolo o el organismo puede rechazarlos por ser cuerpos extraños(2,3,5,7,10,14,15). Y por último, el uso de la clorhexidina puede pigmentar de color marrón los dientes, algunos materiales de restauración y el dorso de la lengua, además del sabor amargo que produce (12). El tercer grupo lo conforman los tratamientos de la vía alternativa, con tratamientos poco convencionales, como LÁSERMED (láser terapéutico de arseniuro de galio aluminio) (3), los rayos ultravioleta (2,10); el ultrasonido(2,3,10); la electroterapia que ha reportado que puede causar hiperemia cutánea y quemaduras(2); magnetoterapia(15); ozonoterapia(2,16); acupuntura (2,3,10,15,17) y uso del

soft-laser(3), el cual es uno de los tratamientos más efectivos, pero presenta un alto costo, dificultando su adquisición para el paciente. Dentro de este grupo, tenemos también las terapias donde lo natural prevalece, por ejemplo los tratamientos homeopáticos como coadyuvantes con flores de Bach (18); api fármacos (6,19); oxígeno hiperbárico (3,10); y el extracto acuoso de aloe vera(5). El quitosano es un polisacárido proveniente de la quitina, la cual se conoce como el segundo polisacárido más abundante del planeta, después de la celulosa (materia base del papel) (20,21), que se encuentra comúnmente en la naturaleza tanto en el reino animal en el exoesqueleto de muchos crustáceos, alas de insectos (escarabajos, cucarachas) y en el reino vegetal (paredes celulares de hongos, algas, entre otros). Es un biomaterial biocompatible, no tóxico, con una dosis tóxica reportada de 16g/Kg en las ratas de laboratorio, es decir, su toxicidad es cercana a la de la sal y el azúcar (22). Presenta propiedades analgésica y antibacteriana, antivirales y

antitumorales, tiene efecto hemostático, cicatrizante de heridas, biodegradable ya que puede ser hidrolizado por lisozimas presentes en los fluidos corporales, como la saliva y además actúa como un bioadhesivo (20), ya que al presentar una estructura porosa favorece la integración y vascularización del tejido, tiene una superficie química apropiada para la adhesión, diferenciación y proliferación celular, permitiendo así su unión a las paredes celulares, además es un biomaterial de fácil obtención y bajo costo.

Las aplicaciones clínicas odontológicas del quitosano usado en forma de membranas, hidrogeles, gelatinas, entre otras, han sido estudiadas en la búsqueda de nuevas propuestas terapéuticas y preventivas(23), se puede mencionar la restitución de tejidos duros y blandos perdidos, tales como el periodonto, la formación nueva de hueso sano, cemento y orientación de las fibras colágenas periodontales del ligamento en la Regeneración Tisular Guiada (RTG)(24) y la Regeneración

Ósea Guiada (ROG), utilizada para cubrir defectos óseos causados por diversas etiologías, tales como: patologías óseas periodontales(24,25), defectos intraóseos(26), entre otros.

Todas estas propiedades le aportan ventajas apreciables sobre los demás tratamientos para la osteítis alveolar, en consecuencia se presenta como la alternativa de tratamiento más completa para esta afección odontológica. Es por esto, que el objetivo de este estudio consistió en comparar la eficiencia del xerogel y liposoma a base de quitosano, como propuestas terapéuticas alternativas para la remisión de la osteítis alveolar en ratas Wistar.

METODOLOGÍA

Este estudio descriptivo de diseño experimental preclínico, fue realizado con una muestra de 15 ratas macho adultas sanas, de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), con un peso promedio comprendido entre 350 a 400grs, provistas por el Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA). Los animales fueron

divididos al azar en tres grupos: 5 ratas para el grupo control (que no recibieron tratamiento), 5 ratas para el grupo A tratadas con xerogel y 5 ratas para el grupo B tratado con liposoma, en las cuales se presentaba la patología. Estos grupos fueron evaluados clínicamente a los 3, 7, 10 y 14 días, y radiográficamente a los 7 y 14 días posteriores a la aparición de la osteítis alveolar, para identificar cuál fue el grupo con mayor remisión de la patología en el menor tiempo registrado. Los materiales utilizados comprendieron:

- El xerogel de quitosano, elaborado por el Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA) de la Universidad Simón Bolívar (Caracas-Venezuela).
- El liposoma de quitosano, manufacturadas en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes (Mérida-Venezuela).
- Puntas de papel estériles.
- Adrenalina (1:1000).

- Solución Ringer.
- Formalina.
- Sutura reabsorbible 4-0.
- Películas radiográficas N° 2.
- Algodón.
- Gasa.
- Jeringas de insulina debidamente identificadas con el nombre de su contenido.
- Ketamina y Silacina.
- Lidocaína.
- Ratarina (Protinal®).
- Meloxicam.

El instrumental que se utilizó de acuerdo a cada procedimiento fue:

- Hojas de bisturí n° 11 y mango de bisturí n° 3 para la sindesmotomía.
- Espátula 7ª, luxación de la pieza.
- Pinzas mosquito para extracción propiamente dicha de la pieza.
- Lima endodóntica y regla milimetrada para la medición del alvéolo.
- Un portadycal para la colocación del xerogel y liposoma intra-alveolar.

Los Equipos utilizados fueron:

- Equipo de rayos X intraoral: toma de radiografías.
- Cámara fotográfica semi-profesional marca SONY modelo DSC-H20, de 10 megapíxeles y Cámara fotográfica profesional CANON 3D de 8 megapíxeles con objetivo macro 100x., una mesa para fotografías y un negatoscopio para el registro fotográfico de los hallazgos clínicos, radiografías, preparados histológicos y video del procedimiento.

En esta investigación se tomaron en cuenta 4 tipos de variables; una variable dependiente (osteítis alveolar), una independiente (quitosano), una variable interviniente (Tiempo, representado en días de estudio) y una variable extraña (tipo de alveolitis que se presentó) (27). La variable dependiente fue evaluada a través de los parámetros expuestos en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Dimensión de Hallazgos Clínicos con sus respectivos indicadores.

Dimensión Hallazgos Clínicos	
Coágulo	<ul style="list-style-type: none"> • Presente. • Ausente.
Supuración	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente. • Leve (supuración que no alcanza los límites del alvéolo) • Moderada (supuración que alcanza los límites del alvéolo). • Severa (supuración que alcanza los límites del alvéolo).
Edema Gingival	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente. • Presente.
Dolor (evaluado a través de los movimientos reflejos y conducta del animal) ⁽²⁸⁻³⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Ausente. • Presente.

Cierre del alvéolo dental	<ul style="list-style-type: none"> • Nulo (3mm de apertura) • Leve (2 – 2,9mm de apertura) • Moderado (1 – 1,9mm de apertura) • Total (0 – 0,9mm de apertura)
---------------------------	---

Tabla 2. Dimensión Radiográfica y sus respectivos indicadores.

Dimensión Radiográficos	
Evaluación radiográfica cualitativa de la Regeneración Ósea, según Molina 2008 ⁽³¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto radiolúcido. Sin variación radiográfica del defecto. • Relleno óseo limitado. Imágenes radiopacas en los márgenes del defecto óseo. • Relleno óseo parcial. Defecto óseo parcialmente radiopaco, con regiones de radiolucidez y radiopacidad, indicativo de formación de hueso nuevo desde los márgenes del defecto sin establecer una continuidad. • Relleno óseo completo. Defecto óseo totalmente radiopaco.
Evaluación radiográfica Cuantitativa de la Regeneración Ósea, Según Suárez 2011 ⁽³²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Para realizar este análisis, se resta la medida final del alvéolo (radiolucidez presente), a la medida inicial del mismo (radiolucidez total al momento de la extracción), obteniéndose así la regeneración ósea alcanzada.

El estudio fue llevado a cabo en tres (3) etapas: Etapa #1: Selección del modelo animal a utilizar en esta investigación y estandarización de la técnica quirúrgica de la extracción del incisivo central superior derecho y de la inducción de la alveolitis a través de una prueba piloto realizada en 5 ratas Wistar, partiendo del protocolo establecido por Dias J y cols. en su trabajo titulado “Influencia

de la tetraciclina local en la microbiota de la osteítis alveolar en ratas”(33), modelo del cual derivaron modificaciones propias del experimento realizado por los autores de esta investigación, para asegurarse de la malformación o ausencia del coágulo en el alvéolo y determinar el lapso de tiempo que tardaron los animales en desarrollar la osteítis alveolar y en

remitirla. El proceso de inducción de la osteítis alveolar consistió en, posterior a la extracción dentaria y la medición del alvéolo con una lima endodóntica N° 20 (figura 1), introducir en el alvéolo una punta de papel endodóntica estéril #80 embebida previamente en Adrenalina (1:1000) y adicionalmente se llenó el alvéolo con 0,1ml de esta misma solución, con una jeringa de insulina durante un (1) minuto y treinta (30) segundos, (figura 2) para obtener una vasoconstricción, que evitara la correcta formación del coágulo sanguíneo, signo

clínico característico de la osteítis alveolar. Seguidamente, se realizó la irrigación del alvéolo, con una jeringa de insulina cargada con 0,2ml de solución Ringer, durante treinta (30) segundos, (figura 3) para limpiar y eliminar cualquier detritus y posible coágulo que haya quedado dentro del alvéolo. Posteriormente se realizó la succión intraalveolar con una jeringa y se utilizaron puntas de papel endodónticas estériles, para secar bien la zona y asegurarse del vacío del alvéolo y la ausencia del coágulo.



Figura 1. Medición del Alvéolo con lima endodóntica N° 20



Figura 2. Colocación de la punta de papel embebida en adrenalina 1:1000 y llenado del alvéolo con 0,1ml de dicha solución.



Figura 3. Irrigación del alvéolo con 0,2ml de solución Ringer.

Etapa #2: Realización del ensayo preclínico, que corresponde a la exodoncia del incisivo superior derecho (figuras 4, 5 y 6) e inducción de la osteítis alveolar en quince (15) ratas Wistar, mediante los procedimientos y técnicas estandarizadas en la primera

etapa. Todos estos pasos produjeron en el alvéolo, condiciones semejantes a las observadas en la osteítis alveolar a partir del tercer día posterior a la cirugía y maniobra de inducción de la patología, confirmando la instauración de la misma en los animales del estudio.



Figura 4. Sindesmotomía con punta de bisturí N° 11



Figura 5. Luxación de la pieza con espátula 7A



Figura 6. Extracción propiamente dicha con pinza mosquito.

Una vez instaurada la patología, los animales fueron separados al azar en tres (3) grupos (A, B y C) para la aplicación del tratamiento con el xerogel (Grupo A) y liposoma (Grupo

B) a base de quitosano, y la conformación de un grupo control (Grupo C). La colocación del biomaterial se realizó mediante la suave introducción de un portadycal en el

alvéolo, para estimular muy levemente el sangrado de la zona y así al introducir dicho biomaterial (xerogel o liposoma a base de quitosano), éste absorba líquido



Figura 6. Colocación intraalveolar del Xerogel.

y aumento de tamaño permitiendo el sellado de la herida alveolar.(figuras 6 y 7)

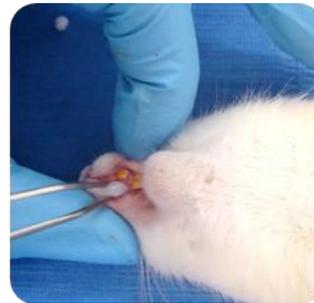


Figura 7. Colocación intraalveolar del Liposoma

Posteriormente se realizaron las evaluaciones clínicas a los 3, 7, 10 y 14 días post-implantación intraalveolar del tratamiento, analizando el estado general del animal, la presencia o ausencia de supuración, edema gingival, dolor crónico y la medida del diámetro de la apertura del alvéolo. En esta etapa, también se contempló la realización de la evaluación radiográfica; para ello fue necesario hacer la eutanasia de los

ejemplares biológicos utilizando una sobredosis de Enflurano USP inhalado, tomando la mitad de cada grupo (2 ratas de los grupos A, B y C) a los 7 días y los ejemplares restantes a los 14 días; para luego realizar la disección del maxilar superior y dejar identificada cada una de las muestras para sus respectivos análisis. Etapa #3: se realizó del análisis de los datos obtenidos a través de los hallazgos

clínicos y radiográficos (cualitativo y cuantitativo) con el vaciado y procesamiento de los mismos en el software SPSS v15.0 para efectuar el análisis estadístico de estos y comparar los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Formación del coágulo. La formación del coágulo sanguíneo, fue una de las categorías establecidas en los hallazgos clínicos para determinar la instalación de la osteítis alveolar. Al realizar la implantación intraalveolar del xerogel o el liposoma, el alvéolo se selló, impidiendo la evaluación de este parámetro; por ésta razón, fue excluida de los resultados de este trabajo.

Supuración de la herida alveolar. En la primera evaluación, realizada al tercer día de instalada ésta patología, se observó supuración en la totalidad del grupo control (4 ratas), en comparación con los grupos experimentales tratados con quitosano, que no desarrollaron exudado purulento. Al realizar la evaluación clínica del 7mo día, sólo 3 ratas del grupo control, continuaron presentando exudado purulento en el alvéolo. Durante la tercera evaluación (10mo día), se observó que solo 1 rata del grupo control continuó presentando este signo. Finalmente a los 14 días, se remitió la secreción purulenta de los animales del grupo control. (Figura 8)

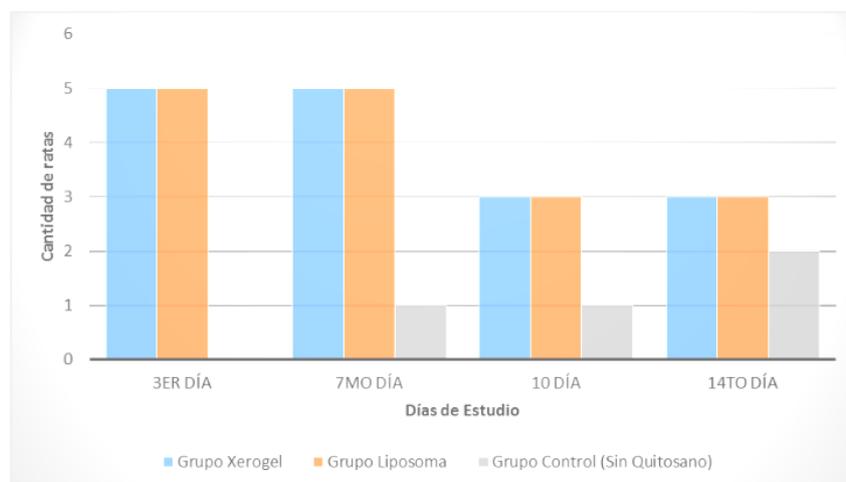


Figura 8. Ausencia de la supuración en los animales a lo largo del estudio.

Estos resultados sugieren que la supuración no se presentó en los animales tratados con quitosano, debido que el biomaterial pudo ejercer actividad antimicrobiana local, tal y como lo afirman los estudios realizados por Wang X y cols. (2001)(34), Fwu-long y cols. (2001)(35), Veiga y Ruiz (2003)(23), Balicka-Ramisz y cols. (2005) (36), Bae y cols. (2006)(37) y Zhao H y cols. (2008)(38); quienes observaron que el quitosano tiene actividad antimicrobiana específica para *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. aureus* y *E. coli* así como otros microorganismos

responsables de infecciones odontogénicas, tal y como es el caso de la osteítis alveolar.

Edema gingival. Al realizar la evaluación del 3er y 7mo día, todos los animales tanto del grupo control como del experimental (xerogel y liposoma), presentaron edema gingival. En la evaluación del 10mo día, el edema gingival remitió en todos los animales del grupo experimental tratado con liposoma a base de quitosano. Mientras que este hallazgo clínico, desapareció en los otros dos grupos (xerogel y control) a los 14 días. (Figura 9)

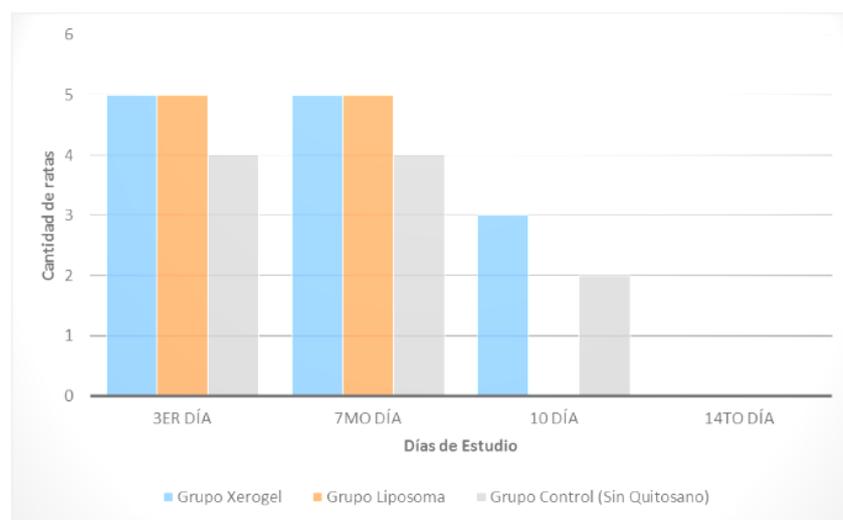


Figura 9. Presencia de Edema Gingival.

En cuanto a la remisión del edema gingival observado en los resultados de estas evaluaciones, se puede deducir que el quitosano ejerce un efecto antiinflamatorio de la mucosa perialveolar, mayormente con el uso del liposoma, a los 10 días posteriores a la implantación intraalveolar del biomaterial. Esto puede atribuirse a su presentación física, ya que es más fácil de biodegradar por el organismo, lo que produce una liberación más rápida de su principio activo, generando una mejor respuesta de los tejidos blandos. Asimismo, el quitosano es un biomaterial que ha sido utilizado en la elaboración de andamios, es decir estructuras tridimensionales que ayudan a la adhesión y agregación celular, permitiendo la aceleración y completa regeneración del tejido. Estos datos presentan semejanza con los expuestos por Park y cols. (2003) (26), Yufeng y cols. (2006) (25) y Espinoza (2007) (39) quienes mencionan el uso del quitosano para la reparación y regeneración de los tejidos blandos. Por otra parte,

Arancibia R, y cols. (2011) (40) estudiaron el efecto antiinflamatorio de las nanopartículas del quitosano en los fibroblastos gingivales humanos y en su estudio concluyeron que la inflamación se disminuye, debido a la inhibición de los marcadores inflamatorios como las interleuquinas (IL1beta y IL6), las enzimas ciclooxigenasas 2 (COX2) que inducen la producción de prostaglandina E2, ejerciendo un potente efecto antiinflamatorio. Es decir, el quitosano es capaz de inhibir la producción de la Prostaglandina E2, controlando la vasodilatación que produce la salida de plasma a los espacios intersticiales y por lo tanto la producción de la acumulación de líquido conocida como edema. Dolor. Al realizar las respectivas evaluaciones, se observó un comportamiento decreciente del dolor, ya que para el 3er día todos los animales del grupo control presentaron dolor y de los grupos experimentales, sólo una rata del grupo liposoma manifestó conductas atípicas relacionadas con la sintomatología dolorosa. En la

evaluación realizada al 7mo día, sólo las ratas del grupo control aún presentaban

dolor, el cual remitió al 10mo día de la evaluación. (Figura 10)

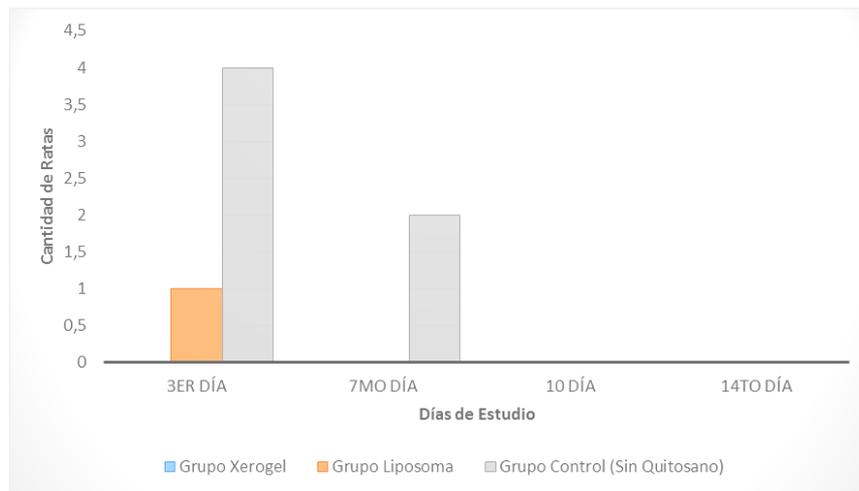


Figura 10. Presencia de Dolor en los animales del estudio.

La presencia de dolor en todos los animales del grupo control, puede atribuirse a la exposición de las terminaciones nerviosas del hueso al medio bucal, ya que las paredes internas alveolares se encontraban desnudas por la ausencia del coágulo, lo que produce un fuerte dolor al estar en contacto con diversos estímulos, tales como: cambios de temperatura, el aire, los alimentos, el agua y cualquier elemento que pudiera ingresar a la boca, como por ejemplo el encamado. En los grupos de xerogel y liposoma, el quitosano implantado de

manera intraalveolar, al entrar en contacto con cualquier fluido corporal como la saliva, se expandió relleno de tal manera el alvéolo, que cubrió las paredes óseas expuestas, evitando la estimulación de estas fibras que producen dolor. Estos resultados son similares a los de Senel y cols. (2004)(41) y Arancibia R y cols. (2011)(40) quienes estudiaron el efecto analgésico del quitosano y obtuvieron en sus resultados que inhibe la COX2, el cual es el mismo efecto producido por los AINES.

Cierre del alvéolo. Al realizar la primera evaluación correspondiente al 3er día, se observó que sólo 2 ratas del grupo liposoma y 1 rata del grupo control presentaron cierre tipo leve es decir, el diámetro de su alvéolo media entre 2 a 2.9mm, En la segunda evaluación realizada al 7mo día, se encontraron diferentes resultados de acuerdo a cada grupo, ya que en el grupo xerogel se observaron 2 ratas con cierre leve y 1 con cierre moderado. Para el grupo liposoma y grupo control, se observaron resultados similares ya que 4 ratas de cada grupo, presentaron cierre de tipo leve y tres (3) animales del grupo experimental, mantuvieron el mismo diámetro inicial de la herida alveolar. En cuanto a la evaluación al 10mo día, se observó 1 rata del grupo

xerogel y 2 ratas del grupo liposoma en la categoría de cierre leve. Igualmente encontramos 1 rata del grupo xerogel, 1 rata del grupo liposoma y 2 del grupo control, que entran en la clasificación de cierre moderado. Y sólo una rata del grupo xerogel mantuvo el mismo diámetro inicial de la herida alveolar. Para la última evaluación a los 14 días, todos los animales presentaron cierre de la herida alveolar. En la categoría de cierre leve hubo 2 animales del grupo xerogel y 2 del grupo liposoma; del cierre tipo moderado se encontró 1 rata del grupo xerogel, 1 del grupo liposoma y 1 del grupo control y finalmente 1 rata del grupo control presentó cierre total de la herida alveolar. (Figura 11)

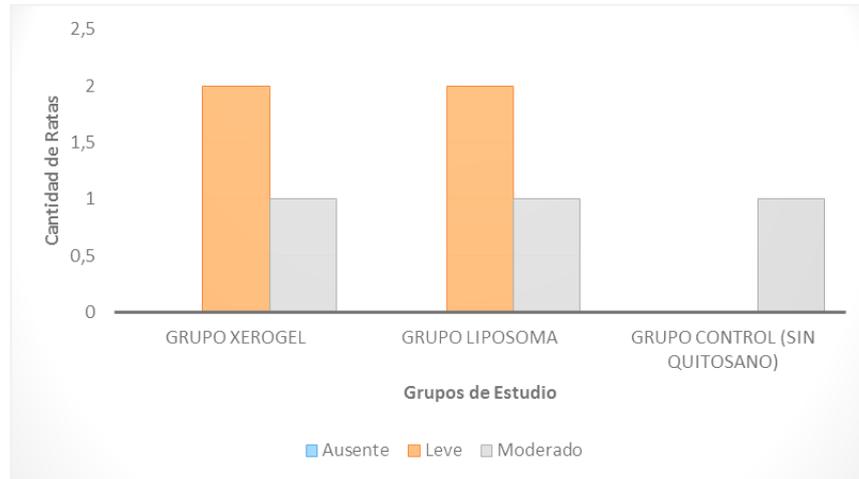


Figura 11. Cierre del Alvéolo dental en los animales a los 14 días del estudio.

En resumen, se puede decir que el cierre de la herida alveolar fue más rápido en el caso de los animales pertenecientes al grupo control, seguido por el grupo liposoma y en último lugar el grupo del xerogel. Estos resultados pueden atribuirse a la ausencia del biomaterial en el alvéolo de las ratas del grupo control, lo que facilita la aproximación de los bordes de la encía en el animal, además de la rigidez y velocidad de degradación del biopolímero, ya que el liposoma presenta una degradación más acelerada permitiendo el cierre más rápidamente en comparación con el xerogel, que es más rígido y es lentamente biodegradado por el

organismo. Por otro lado, no existen estudios previos de cierre de la herida alveolar en ratas Wistar, que puedan servir de antecedente para comparar los resultados con este estudio. Sin embargo, se sabe que el epitelio lesionado tiene la habilidad de regenerarse y restituir la integridad del tejido de revestimiento a través de un proceso de migración epitelial conocido como “inhibición por contacto”. A partir de tal afirmación, Fwu-long y cols. (2001) (35), Lárez (2003) (42), Senel y cols. (2004)(43), Veiga (2006) (23), Jorguera y cols. (2008) (20), Lemus y cols. (2010) (44) y Akman y cols. (2010)(24), estudiaron el uso del

quitosano para acelerar la regeneración de los tejidos blandos, debido que este biomaterial puede ser utilizado en la elaboración de andamios bioactivos, donde las células se pueden adherir y se organizar, permitiendo la completa regeneración del tejido, concluyendo que éste biomaterial no sólo acelera el proceso sino que también da protección a la superficie de la herida, es fácil de manipular, es biodegradable y biocompatible, por lo tanto es un excelente candidato para el uso como

apósito de heridas. La desaparición de los signos clínicos de supuración, edema, dolor y cierre de la herida alveolar, fueron considerados como indicadores de la remisión de esta patología. Como se puede observar en la figura 12, al realizar la evaluación del 10mo día, se encontró que todas las ratas del grupo liposoma estaban sanas, mientras que la osteítis alveolar en el grupo xerogel y grupo control, remitió a los 14 días

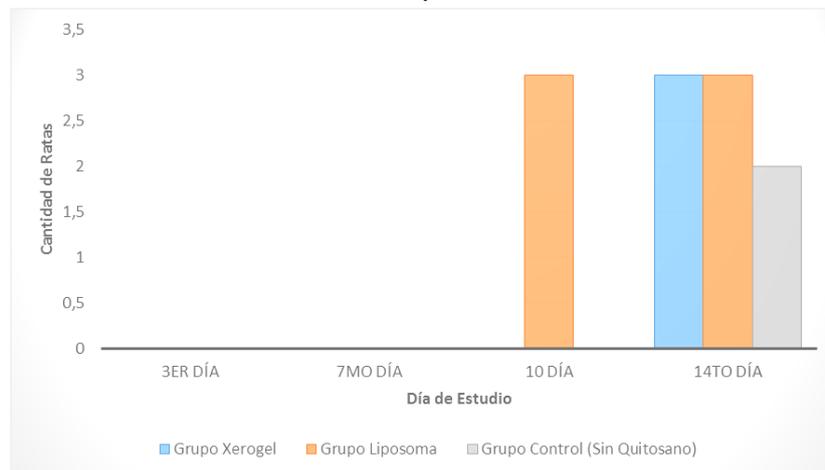


Figura 12. Remisión de la Osteítis Alveolar en los animales del estudio

Resultados Cualitativos.

Radiográficos

Se tomaron 15 radiografías en total, analizadas en dos períodos de tiempo (después de la primera y segunda

eutanasia, es decir a los 7 días y a los 14 días). Catorce (14) radiografías correspondientes al cráneo de la totalidad de la muestra del experimento y una (1) es del cráneo de una rata adicional a la que se le realizó sólo la

exodoncia del incisivo superior derecho, para comparar radiográficamente el alvéolo de las ratas en condiciones normales, con el alvéolo de las ratas con osteítis alveolar (grupo control) y con el biomaterial (xerogel y liposoma).

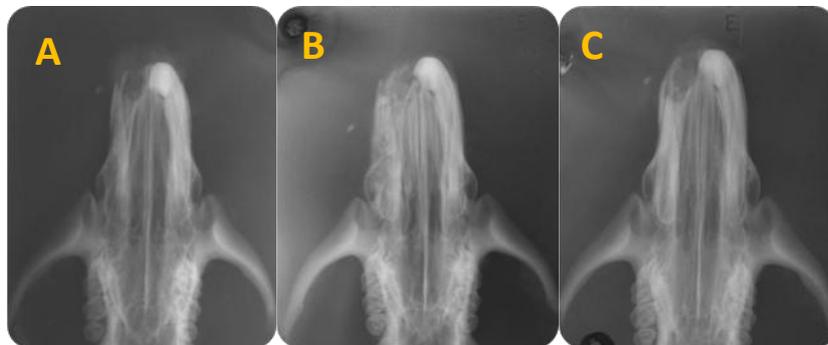


Figura 13. Ejemplos radiográficos de Defecto óseo radiolúcido (A) Relleno óseo limitado (B) y Relleno óseo parcial (C).

Al realizar la primera evaluación que corresponde al 7mo día, se observó que 1 de las ratas del grupo xerogel, 2 del grupo liposoma y 2 del grupo control, según la escala de regeneración radiográfica propuesta por Molina M (2008) mostraron nivel de regeneración grado 1 (relleno óseo limitado). Por otra parte, sólo 1 rata del grupo xerogel tenía

un nivel de regeneración grado 2 (relleno óseo parcial). La evaluación del 14to día, se realizó en 8 ratas, correspondientes a la segunda mitad de la totalidad de la muestra. Y se encontró que 1 rata del grupo xerogel presentó regeneración grado 1 y en los 7 animales restantes, una regeneración ósea grado 2 (Figura 14).

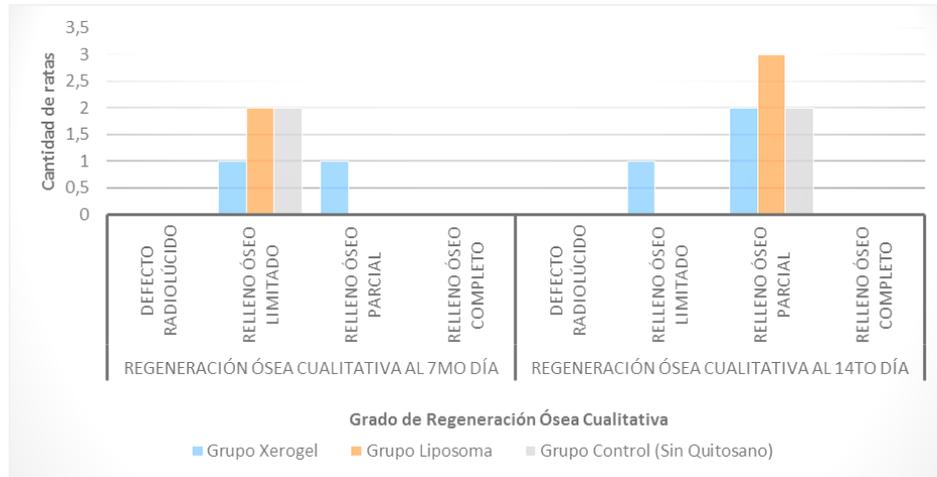


Figura 14. Regeneración Ósea Cualitativa al 7mo y 14to día, respectivamente

Resultados Radiográficos Cuantitativos

Para la evaluación radiográfica cuantitativa, se utilizó el método propuesto por Suárez en el año 2011, el la radiolucidez total post quirúrgico, ver figura 15), para posteriormente, restar la ósea alcanzada. Esto puede describirse mejor con la siguiente ecuación matemática:

$$\text{Medida final} \div \text{Medida inicial} \times 100 = \text{Porcentaje de regeneración ósea}$$

Y para obtener esta cantidad en porcentaje, se llevó a cabo la siguiente ecuación:

$$\text{Medida inicial} - \text{Medida final} = \text{Cantidad de regeneración ósea alcanzada.}$$

qual consiste tomar las medidas iniciales del alvéolo (correspondientes a medida final y obtener así cuantitativamente la regeneración

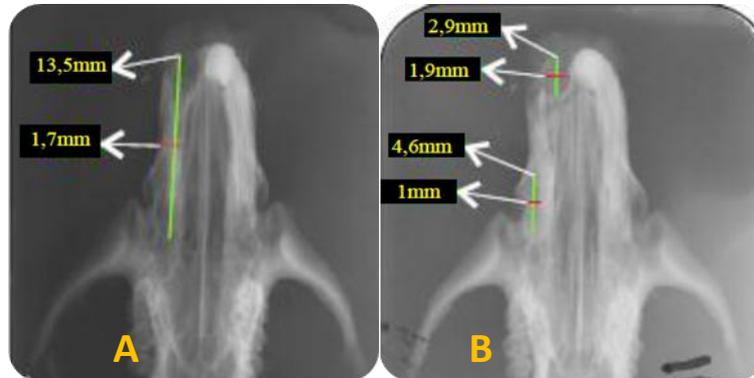


Figura 15. Toma de medidas en la radiografía. Medida Inicial (A) Medida Final (B)

De acuerdo a esto, el porcentaje de regeneración ósea alcanzada en la primera evaluación correspondiente a los 7 días, fue mayor en el grupo del liposoma con un 57,52% seguido por el grupo control con 52,29% y en último lugar el grupo del xerogel con 51,90%. En la segunda evaluación (14 días), se observó que al igual que en la evaluación anterior, el grupo del liposoma presentó mayor regeneración ósea con un 62,82%, en segundo lugar el grupo control con 59,28% y en tercer

lugar el grupo del xerogel con 40,03%. (Figura 16).

Es importante resaltar, que los mayores porcentajes de regeneración ósea alcanzadas en el grupo control, se deben a que sólo se toman en cuenta dos animales para éste resultado por causa de la muerte de uno de los animales del grupo control, debido al excesivo estrés producido por la patología; en comparación con el grupo del xerogel, en el cual se evaluaron tres ratas y una de ellas presentó una regeneración ósea del 2,22%

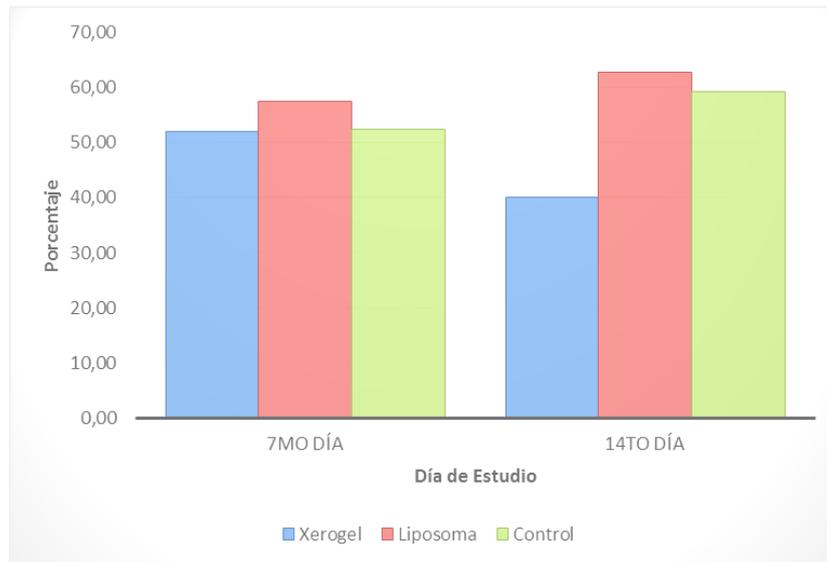


Figura 16. Porcentaje de Regeneración al 7mo y 14to día de estudio.

Estos resultados sugieren que el quitosano cumplió su efecto osteoinductor tal y como se observó en el estudio de Suphasiriroj y cols. (2008)(45) y Akman y cols. en el año 2010(24), en los cuales se comprobó que las células madres mesenquimales se diferencian en osteoblastos en mayor número y rapidez, en cultivos con la presencia de quitosano.

CONCLUSION

El liposoma a base de quitosano utilizado para la remisión de la osteítis alveolar, tuvo los mejores resultados en los parámetros clínicos, ya que impidió

la formación de exudado purulento, presentó buenos resultados en el cierre del alvéolo, el edema de la mucosa perialveolar y el dolor. Adicionalmente se observó una evolución de la respuesta clínica en menor tiempo.

El uso del liposoma para la remisión de la osteítis alveolar, presentó una mayor regeneración ósea cualitativa (a los 7 días grado 1 y a los 14 días grado 2) y cuantitativa (57,52%), en los hallazgos radiográficos.

El xerogel a base de quitosano como tratamiento para la osteítis alveolar,

presentó buenos resultados en los hallazgos clínicos, ya que los animales no desarrollaron supuración y ninguno de los ejemplares biológicos presentó dolor.

En los hallazgos radiográficos, el xerogel tuvo una regeneración ósea cualitativa similar a la del liposoma (grado 1 y grado 2, tanto a los 7 como a los 14 días). Y en la regeneración ósea cuantitativa estuvo en el último lugar (51,90%), con respecto a los otros dos grupos (liposoma y control).

El liposoma de quitosano es más eficiente que el xerogel desde el punto de vista clínico y radiográfico, para el

tratamiento de la sintomatología de la osteítis alveolar, por ende es una opción terapéutica alternativa de origen natural y efecto local.

Ambas presentaciones a base de quitosano, resultaron ser efectivas como una opción terapéutica válida para el tratamiento de la osteítis alveolar en ratas Wistar. Efecto terapéutico que podría ser obtenido también en osteítis alveolar en humanos.

REFERENCIAS

1. Peñaloza U. Complicaciones post-exodoncia más frecuentes en pacientes de la clínica odontológica de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Revista Médica Basadrina. 2009;3(1):12-15
2. Martín O, Lima M, Zuleta M. Alveolitis. Revisión de la Literatura y Actualización. Rev Cub Estomatol 2001;38(3):176-80
3. Martín O, Paz E, Romero C, Mejías M. Láser Terapéutico en el tratamiento de las Alveolitis. Instituto Superior de Ciencias

- Médicas. 2009. [Citado 15 de julio de 2010]. Disponible en <http://www.monografias.com/trabajos28/laser-OsteítisAlveolar/laser-OsteítisAlveolar.shtml>
4. Díaz A, Montero A, González M. Tratamiento de la Alveolitis con extracto Acuoso de Aloe Vera [internet]. Argentina: Hospital Oncológico María Curie [Citado 15 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEZFIlZpkyDGMXPxfy.php>
 5. Torres D, Serrera M, Romero M, Infante P, García M, Gutiérrez J. Alveolitis Seca. Actualización de Conceptos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10(1):77-85
 6. Contreras M, Lleras M. Uso de la clorhexidina al 0,12% como método preventivo de la osteítis alveolar en pacientes con extracción indicada del tercer molar inferior incluido [tesis]. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología; 2005
 7. Marimón M, Corbo M, Cabeza H, Ferro A. Cirugía Ambulatoria con Anestesia Local en el Tratamiento de la Comunicación Buco Sinusal mediata y tardía. Rev Ciencias Médicas. 2008;12(2):70-79
 8. Tan N, Hidalgo C, Tan S, Rodríguez G, Fernández N. Tratamiento homeopático vs Alvogyl. Rev AMC. 2008;12(3):0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v12n3/amc08308.pdf>
 9. Nápoles I, Batista X, Rivero O, Díaz S, Fernández N. Incidencia de la Alveolitis. Rev AMC. 2009;13(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200004&lng=en
 10. Osorio M. Confeción, Validación y aplicación de una prueba de conocimientos sobre Alveolitis [Tesis]. Ciudad de la

- Habana: Facultad Estomatología Raúl González Sánchez; 2007
11. Arteagoitia M, Diez M, Barbier L, Landa S, Santamaria G, Santamaria J. Antibioterapia sistémica preventiva de la Alveolitis seca en la exodoncia del tercer molar inferior: revisión sistémica. RCOE. 2002;7(6):603-611
 12. Martínez R, Mingo P, Giner J, Marqués F. Sultamicilina: estudio de la complicación infecciosa en la exodoncia de terceros molares. RCOE. 2002;7(6):591-597
 13. Borges R, Sampayo Y, Menéndez J, Sánchez J, Castro D, Menéndez E. Evaluación de pacientes afectados de Alveolitis: Uso del metronidazol tópico en dosis única. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado el 15 Julio de 2010];11(1). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.\(1\)_03/p3.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_03/p3.html)
 14. Torres M, Díaz M, Acosta A. La Clorhexidina, bases estructurales y aplicaciones en la estomatología. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado el 15 de Julio de 2010];11(1). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.\(1\)_08/p8.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_08/p8.html)
 15. Martín O, Ferrales Y, Fernández C. Eficacia de la magnetoterapia en el tratamiento de la Alveolitis. Rev AMC. 2010;1(14). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000100010&lng=es
 16. Cruz O, Menéndez S, Martínez M, Clavera T. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la Alveolitis. Rev Cubana de Estomatol. 1997;34(1):21-24
 17. Peña A, Martín O. Evaluación del postoperatorio en exodoncias con electroacupuntura vs tratamiento convencional. AMC. 2003 [Citado el 18 Julio 2010];7(5). Disponible en:

- <http://www.amc.sld.cu/amc/2003/v7sup11/700.htm>
18. Hernández D, Trujillo B, Brito L, Cuadrado L. Utilización de la terapia floral en la Alveolitis mediante el empleo de los patrones transpersonales. [internet] 2002 [citado el 15 de agosto de 2010]. España. Disponible en: <http://www.sedibac.org/temas/tema.alveolitis.pdf>
19. Gómez Y, Vilvey L, Sánchez L, Díaz L. Uso de propóleos al 5% en el tratamiento de la Alveolitis. Gaceta Medica Espirituana. 2008;10(1). Disponible en [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.\(1\)_06/p6.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.10.(1)_06/p6.html)
20. Jorquera R, Jorquera O, Rivera S. Quitosano: Un material con Propiedades regenerativas y su Aplicación Clínica [internet]. REDOE. 2008 [Citado el 10 de julio de 2010]. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=100>
21. Lárez C. Quitina y Quitosano: Materiales del pasado para el presente y el futuro. Rev Avances en Química. 2006;1(2):15-21
22. Marguerite R. Chitin and chitosan: Properties and applications. Progress in Polymer Science. 2006;31(7):603-632
23. Veiga M, Ruiz R. El Quitosano: Usos farmacéuticos y biológicos. Rev OFIL. 2004;14(2):33-42
24. Akman A, Tiğlı R, Gümüşderelioğlu M, Nohutcu R. bFGF-loaded HA-chitosan: A promising scaffold for periodontal tissue engineering. J Biomed Mater Res Part A. 2010;92A(3):953-962
25. Yufeng Z, Yining W, Bin S, Xiangrong C. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering [Resumen]. 2006 [Citado el 20 de Julio de 2010]

26. Park J, Choi S, Moon I, Cho K, Chai J, Kim C. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs [resumen]. *J Clin Periodontol.* 2003;30(5):443-453
27. Arias F. El proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. 5ta ed. Caracas, Venezuela: Episteme; 2006
28. González J. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7(5):313-318
29. Ortega A, Roca A, Mico J. Modelos animales de dolor: una visión crítica. *Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9(7):447-453
30. Rodríguez E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. *Acta bioeth.* 2007. 13(1): 25-40
31. Molina F. Efecto del Plasma Rico en factores de crecimiento (PRFC) em la regeneración de tejidos blandos y tejido óseo. Estudio experimental em conejos albinos de Nueva Zelanda [Tesis]. Murcia España. 2008
32. Suárez D. Efectividad del Quitosano en la regeneración Ósea [Tesis]. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología; 2011. [Resultados no publicados]
33. Dias J, Oliveira S, Bosco A, Schweitzer C, Jardim E. Influence of Local Tetracycline on the Microbiota of Alveolar Osteitis in Rats. *Braz Dent J.* 2008;19(2):119-123
34. Wang X, Ma J, Wang Y, He B. Structural characterization of phosphorylated chitosan and their applications as effective additives of calcium phosphate cements. *Biomaterials.* 2001;22(16):2247-2255

35. Fwu-Long M, Shin-Shing S, Yu-Bey W, Sung-Tao L, Jen-Yeu S, Rong-Nan H. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing [resumen]. *Biomaterials*. 2001;22(2):165-173
36. Balicka-Ramisz A, Wojtasz-Pajak A, Pilarczyk B, Ramisz A, Laurans L. Antibacterial and antifungal activity of chitosan. *ISAH*. 2005;2(1):406
37. Bae K, Jun E, Lee S, Paik D, Kim J. Effect of water-soluble reduced chitosan on *Streptococcus mutans*, plaque regrowth and biofilm vitality [resumen]. *Clin Oral Invest*. 2006;10(2):102–107
38. Zhao H, Sun G, Miao D. Antibacterial Activity of dental alginate impression materials impregnated with chitosan [resumen]. *Progress in Biomedicine*. 2008;8(8):1462-1503
39. Espinoza E. Propiedades Físicas y Biológicas de dos tipos de esponjas de Quitosano para su aplicación como biomaterial [tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Odontología; 2007
40. Arancibia R, Tobar N, Fuentes N, Silva D, Tapia C, Smith P, Martínez J. Efecto antiinflamatorio de nanopartículas de quitosano en fibroblastos gingivales humanos. Conferencia IADR; 2011
41. Hiroshi S, Ken-Ichiro S, Takashi M, Yoshinori T. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *Tokyo dent Coll*. 2003;44(1):9-16
42. Lárez Cl. Algunos Usos del Quitosano en Sistemas Acuáticos. *Rev Iberoamericana de Polímeros*. 2003;4(2):91-109
43. Senel S, McClure S. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. *Advance drug Deliv Rev*. 2004;10(56):1467-1480

44. Lemus J, Martínez L, Navarro M, Posadas A. Obtención y uso de Quitosano para tratamientos dérmicos a partir de exoesqueleto de camarón [boletín electrónico]. Guatemala: Universidad Rafael Landivar. [Citado 11 de julio de 2010]. Disponible en http://www.tec.url.edu.gt/boletin/URL_07 QUI01.pdf
45. Suphasiroj W, Yotnuengnit P, Surarit R, Pichyangkura R. The fundamental parameters of chitosan in polymer scaffolds affecting osteoblasts (MC3T3-E1) [resumen]. J Mater Sci: Mater Med. 2008;1(20):209-320