



Esta obra está bajo
una Licencia Creative Commons
Atribución 4.0 Internacional.

Revisión bibliográfica: Investigación de ortopedia y ortodoncia en animales como modelos de experimentación.

Bibliography review: Orthopedic and orthodontic research in animals as models of experimentation.

Antonieta Pérez-Flores ^{1,a,b}, Daniela Alarcón ^{2,c}, Pi-Shan Lai ^{2,c}, Pía Quiñones ^{2,c}, Viviana Sanhueza ^{2,c}, Joaquín Rojas ^{3,d}

RESUMEN

El objetivo de esta revisión de literatura es identificar los estudios de ortodoncia y ortopedia en modelos animales. Describiendo su metodología, analizando los resultados y comparando los diferentes estudios. El uso frecuente de animales de experimentación ha permitido el desarrollo de la biomedicina a lo largo de la historia de la humanidad. El modelo de estudio más utilizado en investigaciones de medicina y odontología con modelo animal, han sido las ratas. Los campos más estudiados son ortodoncia; interacción de los movimientos de ortodoncia con otros procesos biológicos o agentes que influyen como cirugías, toma de medicamentos o enfermedades. En cambio, en el área de ortopedia no ha presentado tantas investigaciones en modelo animal, por lo que podría ser un área a desarrollar en futuras investigaciones.

PALABRAS CLAVE: Ortopedia, ortodoncia, animales.

ABSTRACT

The objective of this literature review is to identify orthodontic and orthopedic studies in animal models. Describing its methodology, analyzing the results and comparing the different studies. The frequent use of experimental animals has allowed the development of biomedicine throughout the history of mankind. The most widely used study model in animal model medicine and dentistry research has been rats. The most studied fields are orthodontics; interaction of orthodontic movements with other biological processes or influencing agents such as surgeries, taking medications or diseases. On the other hand, in the orthopedic area, it has not presented as much research in animal models, so it could be an area to be developed in future research.

KEYWORDS: Orthopedics, orthodontics, animals

¹ Departamento Pediatría Bucal, Facultad de Odontología Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

² Diplomado en Ortopedia Temprana en Niños, Facultad de Odontología, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³ Facultad de Ciencias Biológicas Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^a Cirujana Dentista, Magister en Odontopediatría; ^b Doctora en odontología, Profesora asociada;

^c Cirujana Dentista; ^d Médico Veterinario, Profesor Asociado

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

INTRODUCCIÓN

La investigación científica en animales es un tema de larga data, remonta sus inicios a escritos de la Antigua Grecia en los experimentos de Hipócrates y Alcmeón (500 a.C)(1). Posteriormente aparecieron escritos de Aristóteles(384-322 a.C.), quien estudió la anatomía y fisiología de más de 500 especies animales. Más tarde, en Roma, Galeno (129-216 d.C.) realizó las primeras disecciones con el objetivo de detallar la anatomía y fisiología de los animales (2).

El Bienestar animal (2), basado en las “Cinco Libertades y las Tres R”, es una condición de suma importancia en el área de la experimentación, pretende evitar el sufrimiento o situaciones de estrés al que pudiese estar sometido el animal antes y durante el proceso de investigación, siendo fundamental para lograr resultados investigativos confiables y reproducibles, por lo que se requiere de un estricto control de las condiciones de hospedaje. Posteriormente, los estudios en animales podían realizarse sólo si es que no se presentaban otras alternativas de investigación y cuando los beneficios obtenidos del estudio fueran mayores para justificar el acto (2).

El Código de Nüremberg estableció que cualquier experimento realizado en humanos, debía basarse en estudios previos en animales, para proteger íntegramente a las personas que fuesen sometidas a investigación(2). Otros códigos éticos surgieron posteriores a éste, como la Declaración de Helsinki en 1964. Señala que todo trabajo de investigación debía ajustarse a principios científicos, basándose en estudios experimentales en animales (2). Es por ello que la investigación con uso de animales tiene obligaciones tanto legales como morales de no causar sufrimiento y brindar la mayor cantidad de bienestar posible(1,2).

El propósito de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios experimentales de ortodoncia y ortopedia en modelos animales. Describiendo su metodología, analizando los resultados y comparando los diferentes estudios.

Método de recopilación de información

Se realizó una revisión bibliográfica mediante búsqueda sistemática de artículos científicos con el siguiente motor de búsqueda; Medline vía Pubmed, en donde se emplearon los siguientes términos de búsqueda: “tooth movement”, “animal models” y “orthodontic’s force”.

Se encontraron 31 artículos, de los cuales 11 fueron descartados por no cumplir con todos los criterios mínimos de inclusión (artículos completos con comité de bioética) y exclusión (artículos repetidos). De los 20 estudios seleccionados se recopiló la información relevante en cada una de ellas.

Animales y modelos de experimentación

La mayor cantidad de estudios fueron realizados en ratas y en menor cantidad, ratones, perros y conejos; estudiando las distintas aparatologías, aplicación de fuerzas y su relación con la cantidad de movimiento dentario. En segundo lugar, como temática preferente de estudio se pudo encontrar las cirugías y composición química reactiva a los movimientos dentarios.

Cada uno de los 20 estudios seleccionados, en todos los modelos animales de forma obligatoria, pasaron por los pertinentes comités de ética. Todas las investigaciones consideradas en este estudio

han sido validadas y aprobadas por sus respectivos comités de ética, cumpliendo los estrictos protocolos del cuidado de los modelos animales, según “*Guide for the care and use of laboratory animals, Institute for laboratory Animal Research*” (2).

Los animales en estudio fueron mantenidos en condiciones ambientales controladas y todo procedimiento fue bajo anestesia general. El método más utilizado para la sedación fue Clorhidrato de Ketamina combinado con xilazina. Al término de los estudios, los animales fueron sacrificados por medio de eutanasia, para su análisis: cantidad de movimiento dentario con calibre digital o Micro- Ct, estudio histológico o histoquímico, entre otros.

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

DISCUSIÓN

Aparatología y aplicación de fuerza

Investigadores estudiaron los movimientos dentarios transpalatinos, cuyos resultados fueron concluyentes debido principalmente a fallas de la técnica adhesiva (3).

Otro estudio dedujo que las fuerzas ortodóncicas fuertes no aceleran los movimientos dentarios, sino que generan reabsorción radicular, la cual se da principalmente a nivel cervical en los movimientos por inclinación (4). Otros investigadores concluyeron que estas reabsorciones se producen por fuerzas continuas, no tanto así con fuerzas intermitentes o interrumpidas (5). Algunos estudios demostraron que no existen diferencias significativas entre movimientos dentarios medidos con imágenes bidimensionales y tridimensionales (CBCT) y cuestionaron el método utilizado para medir los movimientos dentarios en sentido sagital, ya que los incisivos se distalizan ante fuerzas ortodóncicas y los molares se mesializan por falta de contacto interproximal (6).

Un estudio sobre la expansión maxilar en ratas concluyó que los cambios dentro del complejo sincondrosis esfenoccipital son el resultado de la transmisión de las fuerzas ortopédicas y no de un desplazamiento de las mitades maxilares (7).

Cirugías

La corticotomía ha sido investigada en animales, con el fin de identificar su utilidad cuando se quieren realizar movimientos dentarios. Según otro estudio la corticotomía en ratas, junto con la corticostecotomía con o sin colgajo mucoperiosteico no tienen efectos relevantes sobre la magnitud de movimiento dental ortodóncico (8). Otros autores, estudiaron el efecto de la corticotomía en perros. Esta técnica en conjunto con aplicación de láser de baja potencia (light level laser therapy, en adelante LLLT), produjo mayor actividad osteoclástica y formación ósea, sólo a nivel mandibular, pero la aplicación frecuente de LLLT no mostró mejoras clínicas significativas con respecto al movimiento dentario. Los microdaños corticales producen remodelación ósea activa en el día 14, pero sin mayor incidencia en los movimientos dentarios (9,10). A diferencia de los estudios anteriores, se

demostró en otro estudio, que la corticotomía es más exitosa en conjunto con osteotomía tipo Le Fort I (11).

Administración de medicamentos

La administración de medicamentos durante el tratamiento ortopédico y ortodóncico siempre ha sido controversial. Se estudió el efecto de acetona de triamcinolona durante movimientos dentarios por aparatología en conejos, en donde hubo una aceleración de los movimientos dentarios al usar dichos glucocorticoides (12). Resultados similares mostraron el efecto del glicosido de flavonol prenilado en ratas. Este medicamento demostró ser efectivo para acelerar los movimientos ortodóncicos al aumentar la actividad osteoclástica de forma transitoria en los primeros 7 días de su administración (13). Como se ha visto anteriormente, el uso de medicación como complemento a los tratamientos ortopédicos ha mostrado ser favorable durante el tratamiento, pero tiene sus limitaciones. A pesar de los resultados positivos al administrar antibióticos en ratas con periodontitis, su uso de forma desmedida o como terapia profiláctica no es factible en la práctica diaria profesional, por lo que se sugiere trabajar en forma interdisciplinaria y en conjunto con el periodoncista (14).

Tratamientos sistémicos/endocrinos

Investigadores que estudiaban pacientes con diabetes mellitus (DM) en relación al movimiento dentario, hallaron que se produce una disminución del mismo, asociada a un retraso en la acumulación de osteoclastos, debido a una tardía remodelación y eliminación del tejido hialinizado (15). Mientras otro estudio demostró que el hueso alveolar recién formado en DM no presenta las mismas características estructurales en comparación con animales normoglicémicos durante el movimiento dental ortodóncico, lo cual concuerda con lo autores mencionados anteriormente (16). Por último, se ha relacionado la cantidad de movimiento dentario ortodóncico en ratas con y sin ovariectomía, en donde sólo algunas con ovariectomía se les administró ácido zoledrónico (17). Por medio de este experimento, se observó que el aporte hormonal de los ovarios es importante para la mantención y conformación ósea, ya que las ratas con ovariectomía aceleraron en gran

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

medida el movimiento ortodóncico. En cambio, a las ratas que se le extirparon los ovarios y administraron ácido zoledrónico, presentaron menor movimiento dental, ya que este medicamento es un bifosfonato altamente efectivo para prevenir la remodelación y reabsorción ósea. En este estudio se encontró un aumento significativo en el contenido mineral, volumen óseo en el hueso cortical y densidad mineral en las ratas con ovariectomía + ácido zolendronico (17).

Composición histoquímica

Durante la remodelación del hueso alveolar y del ligamento periodontal suceden cambios en la composición histoquímica, frente a movimientos ortodóncicos. Estudios trataron de determinar el valor diagnóstico de reabsorción radicular externa (external root resorption, ERR) con anticuerpos reactivos dentinarios y el nivel de antígeno soluble en dentina durante movimientos ortodóncicos. No se pudo clarificar con este último, pero sí con el nivel de anticuerpo, el cual aumenta de 14 a 21 días posteriores al comienzo de la aplicación de la fuerza (18). A pesar de ello, sugieren realizar mayor investigación al respecto.

Se estudiaron los cambios inmunohistoquímicos que se produce en la reabsorción de la raíz al aplicar fuerza (19). Sus resultados denotaron que la reabsorción inicial se produce por un regulador de la reabsorción ósea: OPG, el cual contribuye a la inhibición de la reabsorción ósea alveolar, mientras la proteína RANKL se une a la proteína RANK en la superficie de la raíz. Otro estudio investigó la expresión de las vías de transducción formada por las proteínas Wnt3a, Wnt10b, b-catenina y DKK1 en el ligamento periodontal durante el movimiento dental ortodóncico. Estos genes se expresan de forma natural en el ligamento, pero se encuentran en mayor cantidad en dientes bajo carga que en dientes sin ella, lo que sugirió que pueden estar asociados con la remodelación del tejido periodontal (20). Investigaciones se propusieron identificar la expresión de agentes de la angiogénesis FGF-2 y VEGF en las áreas de tensión y presión del ligamento periodontal de ratas durante movimiento dental ortodóncico. Los niveles de FGF-2 fueron más altos que los niveles de VEGF en el ligamento periodontal durante los primeros días de movimiento ortodóncico (21).

Un estudio de ortopedia funcional, utilizando ratas Wistar, probó la hipótesis de que los condrocitos responden a las fuerzas generadas por un aparato propulsor mandibular por cambios en la expresión génica, y que las integrinas son mediadores importantes en esta respuesta (22).

CONCLUSIONES

El modelo de estudio más utilizado en investigaciones de medicina y odontología con modelo animal, han sido las ratas. Los campos más estudiados son ortodoncia; interacción de los movimientos de ortodoncia con otros procesos biológicos o agentes que influyen como cirugías, toma de medicamentos o enfermedades. En cambio, en el área de ortopedia no ha presentado tantas investigaciones en modelo animal, por lo que podría ser un área a desarrollar en futuras investigaciones.

Teniendo como precedente estas investigaciones, podemos sugerir en un futuro, el desarrollo de estudios enfocados esencialmente al área de la ortopedia, menos desarrollada en comparación con ortodoncia. Una cantidad no menor de los estudios fueron excluidos por no especificar la metodología, manejo y el mantenimiento de los animales, lo se debe tener en cuenta ya que todas estas variables pueden llegar a interferir en los resultados. Es por esto que recomendamos realizar trabajos de investigación de forma multidisciplinaria,

Conflicto de intereses: Los autores no tienen conflicto de interés con este informe.

Aprobación de ética: No se requiere

Financiamiento: Ninguno.

Contribuciones de los autores: Todos los autores contribuyeron a este manuscrito.

Correspondencia:

Antonieta Pérez-Flores
Av. Roosevelt N° 1550, Código Postal: 4070369
Universidad de Concepción. Concepción, Chile
Correo electrónico: mperezf@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Universidad de Chile. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. Santiago: Universidad de Chile; 2018. (Citado

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

- el 15 de diciembre del 2020) Disponible en: <http://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/documentos/76196/introduccion-declaraciones-principios-eticos-generales-preambulo>
2. Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th Edition. Washington DC: National Academy of Sciences; 2011.
 3. Danz JC, Dalstra M, Bosshardt DD, Katsaros C, Stavropoulos A. A rat model for orthodontic translational expansive tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2013;16(4):223-33. doi: 10.1111/ocr.12025
 4. Kondo T, Hotokezaka H, Hamanaka R, et al. Types of tooth movement, bodily or tipping, do not affect the displacement of the tooth's center of resistance but do affect the alveolar bone resorption. *Angle Orthod.* 2017; 87(4):563-569. doi: 10.2319/110416-794.1
 5. Cuoghi OA, Aiello CA, Consolaro A, Tondelli PM, Mendonça MR. Resorption of roots of different dimension induced by different types of forces. *Braz Oral Res.* 2014;28:S1806-83242014000100231. doi: 10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0013
 6. Kirschneck C, Proff P, Fanghaenel J, Behr M, Wahlmann U, Roemer P. Differentiated analysis of orthodontic tooth movement in rats with an improved rat model and three-dimensional imaging. *Ann Anat.* 2013;195(6):539-53. doi: 10.1016/j.aanat.2013.08.003
 7. Strzecki A, Osiewicz S, Szczepańska J, Pawłowska E. Effect of rapid maxillary expansion on the morphology of spheno-occipital synchondrosis in rats : A micro-CT study. *J Orofac Orthop.* 2019 ;80(5):266-273. doi: 10.1007/s00056-019-00186-6.
 8. Librizzi Z, Kalajic Z, Camacho D, Yadav S, Nanda R, Uribe F. Comparison of the effects of three surgical techniques on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model. *Angle Orthod.* 2017;87(5):717-724. doi: 10.2319/123016-940.1
 9. Han KH, Park JH, Bayome M, Jeon IS, Lee W, Kook YA. Effect of frequent application of low-level laser therapy on corticotomized tooth movement in dogs: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(6):1182.e1-12. doi: 10.1016/j.joms.2014.02.028
 10. Swapp A, Campbell PM, Spears R, Buschang PH. Flapless cortical bone damage has no effect on medullary bone mesial to teeth being moved. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;147(5):547-58. doi: 10.1016/j.ajodo.2014.12.022
 11. Yuan H, Zhu X, Lu J, Dai J, Fang B, Shen SG. Accelerated orthodontic tooth movement following le fort I osteotomy in a rodent model. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(4):764-72. doi: 10.1016/j.joms.2013.09.007
 12. Abtahi M, Shafae H, Saghravania N, Peel S, Giddon D, Sohrabi K. Effect of corticosteroids on orthodontic tooth movement in a rabbit model. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;38(3):285-9. doi: 10.17796/jcpd.38.3.n04h7105121663t6
 13. Chen Y, Wang XX, Zhao BJ, Bu J, Su YR, Zhang J. Effects of icariin on orthodontic tooth movement in rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):8608-16
 14. Shi J, Liu Z, Kawai T, Zhou Y, Han X. Antibiotic administration alleviates the aggravating effect of orthodontic force on ligature-induced experimental periodontitis bone loss in mice. *J Periodontol Res.* 2017;52(4):725-733. doi: 10.1111/jre.12439
 15. Alshihah N, Alhadlaq A, El-Bialy T, Aldahmash A, Bello IO. The effect of low intensity pulsed ultrasound on dentoalveolar structures during orthodontic force application in diabetic ex-vivo model. *Arch Oral Biol.* 2020;119:104883. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104883
 16. Gomes MF, da Graças Vilela Goulart M, Giannasi LC, et al. Effects of the GaAlAs diode laser (780 nm) on the periodontal tissues during orthodontic tooth movement in diabetes rats: histomorphological and immunohistochemical analysis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(7):1479-1487. doi: 10.1007/s10103-017-2268-9
 17. Hashimoto M, Hotokezaka H, Sirisoontorn I, et al. The effect of bone morphometric changes on orthodontic tooth movement in an osteoporotic animal model. *Angle Orthod.* 2013;83(5):766-73. doi: 10.2319/111312-869.1
 18. Costa TM, Hidalgo MM, Consolaro A, et al. Circulating dentinal antigen-antibody immune complexes during orthodontic tooth movement in rats. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(7):546-50. doi: 10.1111/jop.12397
 19. Matsuda Y, Motokawa M, Kaku M, Sumi H, Tanne K, Tanimoto K. RANKL and OPG expression: Jiggling force affects root resorption in rats. *Angle Orthod.* 2017;87(1):41-48. doi: 10.2319/102515-718.1
 20. Lu J, Duan Y, Zhang M, Wu M, Wang Y. Expression of Wnt3a, Wnt10b, β -catenin and DKK1 in periodontium during orthodontic tooth movement in rats. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(3):217-23. doi: 10.3109/00016357.2015.1090011
 21. Salomão MF, Reis SR, Vale VL, Machado CV, Meyer R, Nascimento IL. Immunolocalization of FGF-2 and VEGF in rat periodontal ligament during experimental tooth movement. *Dental Press J Orthod.* 2014;19(3):67-74. doi: 10.1590/2176-9451.19.3.067-074.oar
 22. Marques MR, Hajjar D, Franchini KG, Moriscot AS, Santos MF. Mandibular appliance modulates condylar growth through integrins. *J Dent Res.* 2008; 87(2):153-8. doi: 10.1177/154405910808700210. PMID: 18218842

Recibido : 19-02-2021

Aceptado : 20-05-2021