



El **efecto del tratamiento con MFP y NaF en el proceso de reparación ósea en la rata** es un proyecto que se lleva a cabo en el Laboratorio de Biología Ósea de la UNR.

Actualmente se han obtenido avances fundamentados en la hipótesis del proyecto, la cual describe que la reparación de un defecto óseo en presencia de MFP y NaF será mayor que en animales controles y que la velocidad de reparación será más rápida en animales tratados con MFP.

Ya se ha comprobado en distintos bioensayos realizados en este Laboratorio que la biodisponibilidad del  $F^-$  derivado del MFP es más alta que la ofrecida por el NaF. En consecuencia, la unión del  $F^-$  a las alfa-macroglobulinas plasmáticas están condicionadas al consumo de MFP ya que es un compuesto que puede ser absorbido a nivel gástrico sin sufrir hidrólisis, favoreciendo la vida media del complejo  $F^-$ /alfa-macroglobulina que posteriormente y según necesidades particulares locales y sistémicas, será captados por los receptores para dicho complejo, en el tejido óseo afectado.

El proyecto inicia en Septiembre de 2009 y durante su desarrollo se ha llevado a cabo distintas actividades entre las que se cuenta, el tratamiento de 18 ratas IIM/Fm sublínea "e", de 7 semanas (n=18). La muestra fue dividida en tres grupos así: Grupo de ratas tratadas con MFP (n=6); Grupo de ratas tratadas con NaF (n=6); y, Grupo Control (n=6).

Los procedimientos a los cuales fueron sometidos cada uno de los grupos estuvieron controlados bajo las mismas condiciones biológicas y ambientales. A todos los animales se les realizó un defecto óseo en región tibial anteromedial de ambas extremidades traseras, con un diámetro aproximado de 2mm y con comunicación con el canal medular; esto procedimiento quirúrgico se hizo bajo anestesia general y durante la misma se tomaron las respectivas placas radiológicas de cada extremidad para todos los animales.

Después de realizados los defectos óseos se inició el tratamiento farmacológico vía oral para cada grupo: MFP, NaF y CONTROL, respectivamente. Cada 10 días y durante 45 días, se tomaron placas de RX para evaluar el proceso de reparación manteniendo el seguimiento del proceso de mineralización ósea gracias al uso del patrón de calcio con concentraciones conocidas, que se utiliza durante la toma de los RX y que permite la comparación de las escalas de mineralización con los defectos en proceso de reparación.

Las radiografías se conservan para ser comparadas con la Densidad Mineral Ósea (DMO) en el punto exacto del defecto y según el tratamiento recibido, a fin de confirmar la biodisponibilidad de  $F^-$  derivado del MFP y su acción en la velocidad de reparación.

Así mismo, cada 10 días y durante 45 días, se tomaron muestras de sangre para extraer de ella el plasma el cual es congelado para relaizar las pruebas bioquímicas correspondientes (Calcio, Fosfato, Fosfatasa Alcalina, entre otros), según el protocolo del proyecto. Al cabo de los 45 días, las ratas son sacrificadas por eutanasia con inyección intracárdica de KCl saturado y le son disecadas las extremidades traseras destinandas para estudios de histomorfometría y densidad mineral ósea.

En el avance se ha observado una buena velocidad de reparación cuando se comparan las placas radiológicas entre los grupos; no obstante, la mayoría de las ratas presentaron fractura de ambas extremidades debido a que después de creado el defecto óseo ninguna de ellas fue inmovilizada para lograr una reparación con segmentos alineados. Es de anotar que el propósito de la investigación es demostrar el efecto de los fármacos usados vía oral en la velocidad de reparación de un defecto. No se tiene en cuenta la alineación de la fractura sino la velocidad de relleno y mineralización del defecto creado, pero tampoco se pretende generar trauma óseo tipo fractura. Nuestra conclusión parcial frente a dicho evento es que al retirar parte de la cortical de la tibia y en algunas partes, de la región más delgada, la carga que ejerce el cuerpo sobre dicha extremidad sobrepasa la resitencia del tejido y ocasiona la fractura; sin embargo, la evaluación sigue su curso en los puntos que compete al defecto óseo y correlacionamos los fenómenos de velocidad de



reparación y mineralización entre el tratamiento y el defecto o fractura misma. (Todas las fracturas se generaron en el punto donde se hizo el defecto óseo).

A la fecha se ha producido la muerte de 6 animales del  $n=18$  con que se inició el proyecto. Las causas de estas muertes han sido diversas y entre ellas está el absceso abdominal de etiología desconocida; el coma farmacológico postanestésico y la agresión entre los mismos animales dentro de la jaula de permanencia. Estas ratas han sido reemplazadas por otras con características genéticas idénticas para garantizar el mantenimiento de una muestra representativa según EPIDAT, programa con el cual se ha calculado el tamaño muestral ( $n$ ).

En cuanto a las muertes por coma farmacológico tras la anestesia, el protocolo que se usa a base de Ketamina y Xilacina es el mismo que el utilizado para los demás proyectos con líneas diferentes como las Sprague Dawley, las cuales no han mostrado ningún evento similar. Por tanto, se está estudiando posibles modificaciones en dicho protocolo para esta línea en especial. El nuevo grupo de ratas suministradas por el Bioterio Central de la Universidad Nacional de Rosario se destinará a completar los grupos tratados con MFP y con NaF, en los cuales se han producido las pérdidas de animales. Se realizarán las nuevas intervenciones quirúrgicas hacia fines del mes de abril y se seguirá el mismo protocolo para con los grupos anteriores.