



Artículo original/Original article

## **Análisis histológico e histomorfométrico de la reparación ósea de mandíbulas de ratas usando geles de alendronato y aloe vera**

### **Histological and histomorphometric analysis of bone repair of rat jaws using alendronate and aloe vera gels**

De Leonardi Gabriela, Aguzzi Alejandra, Virga Carolina, De Leonardi Adriana, Moro Cecilia.

Cátedras de Farmacología y terapéutica A y B, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

\*Correspondencia a/Corresponding to:

Dra. Alejandra Aguzzi

Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

Pabellón Argentina, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.

Correo electrónico/e-mail: alejandra.aguzzi@unc.edu.ar

DOI: 10.25014/revfacodont271.2023.33.3.13

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto>

Received 15 March 2023; Received in revised form 28 April December 2023 Accepted 10 November 2023

*Citation:* De Leonardi Gabriela, Aguzzi Alejandra, Virga Carolina, De Leonardi Adriana, Moro Cecilia. Análisis histológico e histomorfométrico de la reparación ósea de mandíbulas de ratas usando geles de alendronato y aloe vera. Rev Fac Odont (UNC). 2023; 33(3):13-20.

#### **Abstract**

The maintenance of bone mass in the jaws is a concern for dental professionals. Objective: To study the effect of local administration of Alendronate (AL) and Aloe vera (AV) on the tissue regeneration of the post-exodontia alveolus in rats. Materials and methods: Absorbable gelatin hemostatic sponges were used; they were embedded with a solution of LA (0.5 mg/Kg) and 70% AV gel; control group (C) used saline. The effect was evaluated in male Wistar rats (n=64), divided into 4 groups: C, AL, AV and AL+AV. The first lower molars were extracted, the embedded hemostatic sponges were placed in the alveoli. The handling of the animals was carried out following the norms established by SECyT according to CICUAL. Determinations were made at 0, 7, 15, 30 days. The lower jaw was extracted, placed in a sterile jar and fixed in 10% formalin; the samples were decalcified and then embedded in paraffin. Histological sections were made and stained with Hematoxylin/Eosin. Histological and histomorphometric parameters were analyzed. An analysis of Variance (ANOVA) was performed for two classification criteria. Results: In the histomorphological analysis, at 15 days the AV group presented greater new formation of bone tissue. At 30 days, the presence of mature bone with the presence of Haversian systems was observed in the AV and AL+AV group. The histomorphometric study at 15 and 30 days showed significant differences in the number of osteoblasts per linear mm, between the AV and AL+AV group with respect to group C (p<0.01). When measuring trabecular thickness, significant differences were observed at 30 days between the AV group and the C group (p<0.01). Conclusions: The parameters studied demonstrated that Aloe vera administered locally favored bone repair in the post-exodontia alveoli.

Key words: Alendronate, aloe vera, bone repair

## Resumen

El mantenimiento de la masa ósea de los maxilares constituye una preocupación para los profesionales odontólogos. Objetivo: Estudiar el efecto de la administración local de Alendronato (AL) y Aloe vera (AV) en la regeneración tisular del alvéolo post exodoncia en ratas. Materiales y métodos: Se utilizaron esponjas hemostáticas absorbibles de gelatina; se embebieron con una solución de AL (0.5 mg/Kg) y gel de AV al 70%; el grupo control (C) usó solución salina. El efecto se evaluó en ratas machos Wistar (n=64), divididos en 4 grupos: C, AL, AV y AL+AV. Se realizó la exodoncia de primeros molares inferiores, en los alvéolos se colocaron las esponjas hemostáticas embebidas. El manejo de los animales se realizó siguiendo las normas establecidas por SECyT según CICUAL. Se efectuaron determinaciones a los 0, 7, 15, 30 días. Se extrajo el maxilar inferior, fue colocado en frasco estéril y fijado en formol al 10%; las muestras fueron descalcificadas y luego incluidas en parafina. Se hicieron cortes histológicos y se colorearon con Hematoxilina/Eosina. Se analizaron parámetros histológicos e histomorfométricos. Se realizó un análisis de Varianza (ANOVA) a dos criterios de clasificación. Resultados: En el análisis histomorfológico, a los 15 días el grupo AV presentó mayor neoformación de tejido óseo. A los 30 días se observó la presencia de hueso maduro con presencia de sistemas de Havers en el grupo AV y AL+AV. En el estudio histomorfométrico a los 15 y 30 días se evidencian diferencias significativas en el número de osteoblastos por mm lineal, entre el grupo AV y AL+AV con respecto al grupo C ( $p<0,01$ ). Al medir espesor trabecular se observó a los 30 días diferencias significativas entre el grupo AV y el grupo C ( $p<0,01$ ). Conclusiones: Los parámetros estudiados demostraron que Aloe vera administrado localmente favoreció la reparación ósea en los alvéolos post exodoncia.

Palabras clave: Alendronato, Aloe vera, Reparación ósea.

## Introducción

La reparación ósea es un proceso natural del organismo en el cual se busca reemplazar el tejido óseo perdido por uno igual o de semejantes características. Posterior a las exodoncias se busca formar tejido óseo en el defecto dejado por la pieza dentaria y así lograr una base consolidada para un futuro tratamiento (prótesis o implante). Al mismo tiempo se busca acelerar el proceso de reparación ósea y así minimizar el cuadro post-operatorio (edema, inflamación). En el modelo de cicatrización postextracción de ratas, luego de la extracción dentaria se forma un coágulo, como consecuencia de la hemorragia que llena el alvéolo dentario. A la semana proliferan brotes vasculares provenientes de la médula ósea subyacente y el tejido de granulación ocupa todo el lecho alveolar. Recién al comienzo de la segunda semana se inicia la osificación con formación de hueso reticular en el tercio apical y paredes del alvéolo, con áreas de reabsorción en la compacta periodóntica. Entre la tercera y cuarta semana el hueso reticular cubre casi completamente el alvéolo y hacia la octava semana es reemplazado por hueso laminar, que seguirá modelándose hasta aproximadamente 4 ó 5 meses posteriores a la extracción dentaria.<sup>1</sup> Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea. El alendronato de sodio (AL) es

el fármaco más usado de esta clase y puede actuar en la reparación ósea al reducir la resorción ósea de una manera dependiente de la dosis. Su mecanismo de acción principal es inhibir el reclutamiento y promover la apoptosis de los osteoclastos, al mismo tiempo estimular la actividad osteoblástica.<sup>2,3</sup> Debido a la pobre absorción oral de AL, se han hecho intentos para aumentar su biodisponibilidad por diferentes vías parenterales; es así como administrado por vía subcutánea es tan eficaz como por vía endovenosa con respecto a la biodisponibilidad de drogas.<sup>4</sup> 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.<sup>5,6</sup>

El aloe vera (AV) es un material natural tradicionalmente utilizado para tratar problemas de la piel (quemaduras, heridas y procesos antiinflamatorios). Además, ha mostrado otras propiedades terapéuticas que incluyen anticancerígeno, antioxidante, antidiabético y antihiperlipidémico. AV contiene más de 75 compuestos diferentes, incluidas vitaminas,

enzimas, minerales, azúcares, antraquinonas (aloína y emodina), ácidos grasos y hormonas.<sup>7</sup> En la reparación y regeneración ósea, varios polímeros naturales han demostrado bioactividad y osteoconductividad. El acemanano,  $\beta$ -(1-4)-polimannosa acetilada, es un polisacárido natural y es el principal componente activo del gel de aloe vera. En estudios previos, el acemanano mejoró la cicatrización de las úlceras aftosas orales e indujo la formación reparadora de dentina y periodonto. También se ha demostrado que el acemanano induce la formación de hueso en los alvéolos de extracción.<sup>8</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la administración local de AL y AV en la reparación tisular del alvéolo post exodoncia de primeros molares inferiores en ratas.

## Materiales y métodos

Se utilizarán esponjas hemostáticas absorbibles de gelatina altamente purificadas de origen animal (porcino), de pH neutro, en forma de cubos de 3mm  $\times$  3mm  $\times$  3mm, esterilizadas por radiación gamma. Estas esponjas se embebieron en los grupos experimentales con una solución de alendronato (laboratorio Gador) (0,5 mg/Kg de peso); gel de aloe vera (*aloe barbadensis miller*) diluido al 70% (gel mucilaginoso incoloro obtenido de las células parenquimatosas de las hojas frescas). En el grupo control se utilizó solución salina.

El presente estudio experimental *in vivo* fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, y el manejo de los animales fue realizado de acuerdo a las normas establecidas por este Comité (Res. HCD 674/09 Facultad de Ciencias Médicas).

Se utilizaron 72 ratas macho de la cepa-Wistar, por ser éste un animal reproducible y de fácil mantenimiento.<sup>9</sup> Se tuvo especial cuidado en que el peso de los animales fuera de  $90 \pm 15$  g, debido a que en ratas con pesos superiores se produce una cementosis radicular que dificulta la extracción dentaria. Se conformaron 4 grupos de 18 ratas cada uno. Un grupo actuó como grupo control (C). A los animales de este grupo se les colocó en el alvéolo post-extracción una esponja de gelatina embebida en solución salina. Con el segundo grupo AL se utilizó la misma técnica, pero embebida en AL (0,5 mg/Kg de peso). Para el tercer grupo AV se usó una esponja con gel de AV al 70%. El cuarto grupo recibió tratamiento

combinado (AL+AV).

Al inicio del experimento los animales fueron anestesiados con una solución de ketamina/xilazina en una relación 8 mg/1.28mg respectivamente por cada 100 g de peso corporal. Previa asepsia del campo quirúrgico, se realizó la extracción de los primeros molares inferiores. El alvéolo fue rellenado con la esponja de gelatina embebida en la formulación correspondiente según grupo experimental. Al finalizar el experimento se realizó la eutanasia de los animales mediante inyección intracardiaca de cloruro de potasio, bajo anestesia general. Los sacrificios para la toma de muestras fueron a los 15, 30 y 60 días.

Luego de la eutanasia de los animales se realizó la resección de las mandíbulas, las cuales fueron colocadas en frasco estéril y fijadas en formol al 10%. Se descalcificaron las mandíbulas con ácido nítrico al 4% durante 15 días y luego se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes histológicos a nivel de los alvéolos en sentido mesio-distal utilizando la raíz mesial del mismo por ser esta la de mayor tamaño. Las muestras fueron coloreadas con Hematoxilina/Eosina (H/E) para el análisis histopatológico e histomorfométrico correspondiente, seleccionando el tercio medio del centro del alvéolo. Los cortes fueron observados por microscopía óptica y analizados a un aumento de 40x 100x y 400x para su valoración cualitativa. Las muestras se analizaron histomorfométricamente mediante un programa de análisis de imágenes digitales sobre microfotografías de cortes histológicos del tejido óseo del Área de Biología Oral (ABO), Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba. Este procedimiento se llevó a cabo en cada grupo y tiempo experimental siguiendo los delineamientos de Guglielmotti & Cabrini 1985. De acuerdo a estos autores se determinan una zona para establecer el área morfométrica:

- Alvéolo
- Conducto dentario inferior
- Incisivo de crecimiento continuo
- Borde cortical superior del conducto dentario inferior.
- Punto más externo de la tabla vestibular.
- Punto en la línea equidistante de A y B.
- Punto superior de la cresta vestibular.
- Punto medio de la distancia entre C y D.
- Punto medio la distancia entre C y H.
- Punto superior de la cresta lingual.
- Punto medio de la distancia entre D y G.

A partir de este análisis, se estableció un área llamada "4", como la zona representativa a estudiar, al estar ubicada en el centro del alveolo post-extracción. El análisis histomorfométrico se realizó utilizando microfotografías de 100x, con el programa Imagen-Pro Plus v 4.5.0.29 obtenidos de 5 cortes histológicos de cada grupo.<sup>10</sup>

Se realizaron las siguientes mediciones:

**Medición de la Regeneración Ósea Alveolar Post-extracción:** A partir de las imágenes obtenidas, en los distintos tiempos experimentales, se evaluaron los siguientes parámetros: Tejido de granulación, Tejido óseo neo formado y Médula -ósea.

**Espesor trabecular:** Para medir el espesor trabecular se tomó el área ocupada por trabéculas, a partir de estos valores se calculó el porcentaje de área trabecular: % de Área Trabecular con respecto al volumen óseo total

**Cantidad de osteocitos por mm<sup>2</sup>:** Se contabilizó el número de osteocitos en el tercio medio del alveolo (zona 4) y se calculó la cantidad de osteocitos por mm<sup>2</sup> previamente delimitadas y medidas.

**Cantidad de osteoblastos:** Mediante las herramientas para medición de área provistas por el software de morfometría (delimitación automática por perfil), se contaron número de osteoblastos sobre trayecto perimetral de hueso trabecular en zona de extracción.

**Medición de zonas de resorción:** Para evaluar la actividad osteoclástica se midieron los trayectos de los bordes trabeculares con actividad osteoclástica (zonas socavadas) y se calculó el porcentaje respecto a todo el perímetro trabecular contenidos en cada imagen.

#### Análisis Estadísticos

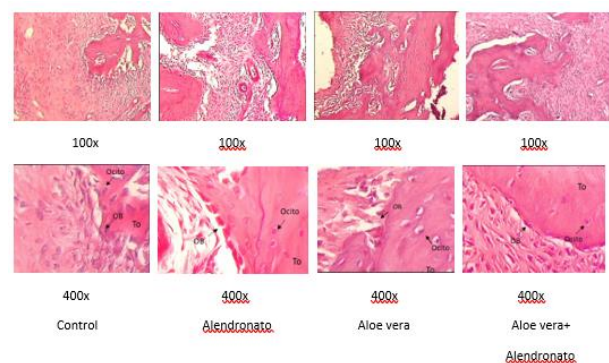
La comparación de los datos se llevó a cabo mediante un análisis de la Varianza (ANOVA) a dos criterios de clasificación (tratamientos: C, AL, AV, AL+AV, y tiempos de tratamiento: 0,15, 30 y 60 días). Se utilizó como test complementario la prueba de Tukey que realiza comparaciones múltiples entre categorías correspondientes a los factores grupos (tratamientos) y días (tiempos) para determinar la manera en que diferían. Se consideraron

diferencias significativas si  $p < 0,05$ . Para el análisis de datos, construcción de gráficas y análisis estadísticos se utilizó el software (GraphPadPrism 2.0, GraphPad Software, San Diego, CAUSA).

## Resultados

### Análisis Histológico:

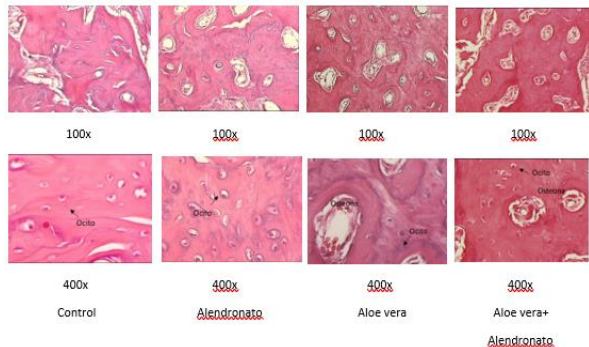
A los **15 días** en el grupo C comenzó la formación de hueso en tercio apical, aunque persisten islotes de tejido fibroso. A mayor aumento hay fibroblastos, células indiferenciadas, células óseas y vasos sanguíneos. En la muestra de AL se observa una red fibrosa organizada en el espacio alveolar y un trabeculado óseo nuevo con presencia de tejido osteoide en algunos sectores. A mayor aumento, osteoblastos, osteocitos y tejido osteoide. En AV se observa cómo se va reparando el sitio de la exodoncia con tejido óseo neoformado con médula ósea inflamatoria y aún se puede ver una zona de fibrosis en la parte superficial. En la superficie se aprecia mayor volumen de hueso con respecto al grupo control. A mayor aumento se ven células óseas y tejido osteoide. En la combinación de ambos medicamentos (AL+AV) se observa hueso neoformado y persistencia de tejido fibroso. A mayor aumento células óseas y matriz osteoide. (Fig. 1)



**Figura 1.** Imágenes histológicas de los diferentes grupos experimentales a los 15 días.

A los **30 días** en la muestra del C se observa un trabeculado de hueso neoformado con espacios medulares. A mayor aumento presencia de osteocitos. En el grupo AL la cavidad se encuentra ocupada por tejido óseo neoformado, con características de un trabeculado normal. A

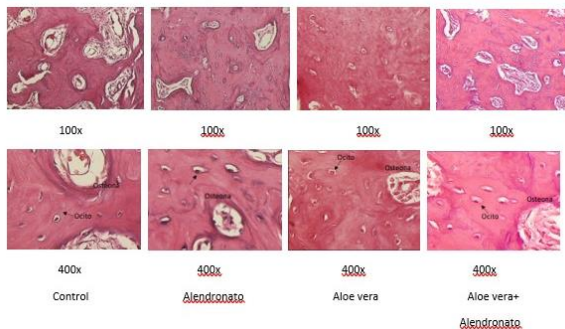
mayor aumento se ven células osteocíticas. En el grupo AV el alvéolo se llenó con tejido óseo nuevo donde se puede observar que el mismo se dispone con una organización similar a osteonas o sistemas de havers, lo que haría referencia a un tipo de hueso más maduro. Algo similar se aprecia en AV+AL donde se observa la presencia de hueso reticular, donde el tejido se dispone con una organización similar a osteonas o sistemas de havers. (Fig. 2).



**Figura 3.** Imágenes histológicas de los diferentes grupos experimentales a los 30 días.

A los **60 días** en todos los grupos experimentales se observa la presencia de hueso laminar. Se observan osteonas o sistemas de Havers, a mayor aumento.

•



**Figura 3.** Imágenes histológicas de los diferentes grupos experimentales a los 60 días.

### Estudios histomorfométricos:

El análisis histomorfométrico se realizó según los parámetros detallados en Materiales y métodos. Los componentes analizados a los 15, 30 y 60 días fueron:

- Tejido de granulación
- Tejido óseo neoformado
- Médula ósea

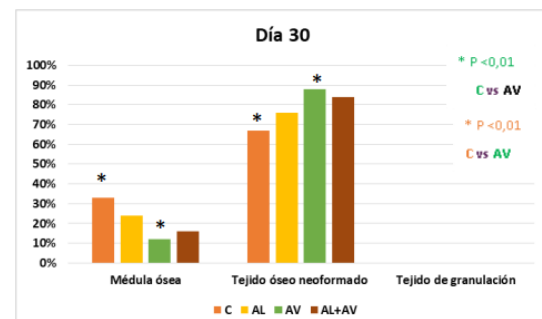
Las diferencias de las áreas analizadas resultaron escasas a los 15 días. A los 30 días las diferencias se hacen evidentes entre AV y C, con diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) en relación a hueso neoformado y médula ósea. (Fig. 4 superior) A los 60 días los grupos experimentales vuelven a mostrar un comportamiento similar sin diferencias significativas.

**Medición de área de tejido óseo en zona 4:** No hubo diferencias significativas a los 15 días en áreas de tejido óseo en zona 4. A los 30 días los grupos AV y AL+AV registraron valores medios por encima de los grupos C y AL, con diferencias significativas entre Aloe vera y el grupo control ( $p < 0,01$ ). (Fig. 4 medio)

**Cantidad de osteocitos por mm<sup>2</sup> en hueso trabecular:** No se encontraron diferencias entre los grupos experimentales.

**Cantidad de osteoblastos:** Los grupos de AV y AL+AV comienzan a diferenciarse del resto de los grupos a los 15 días, mostrando una marcada actividad osteoblástica. Esta diferencia permanece a los 30 días; estos grupos, registraron mayor actividad osteoblástica que los grupos AL y C, a los 15 y 30 días, con diferencias significativas con respecto al C ( $p < 0,01$ ). (Fig. 4 inferior).

**Medición de zonas de resorción:** Todos los grupos mostraron una tendencia similar, con mayor actividad osteoclástica en la etapa inicial. Más allá de los valores de tendencia central (media porcentual de zonas con resorción), las diferencias entre grupos no resultaron significativas.



Distribución esquemática de porcentajes de las variables analizadas según grupo experimental a los 30 días del inicio del tratamiento en zona 4.

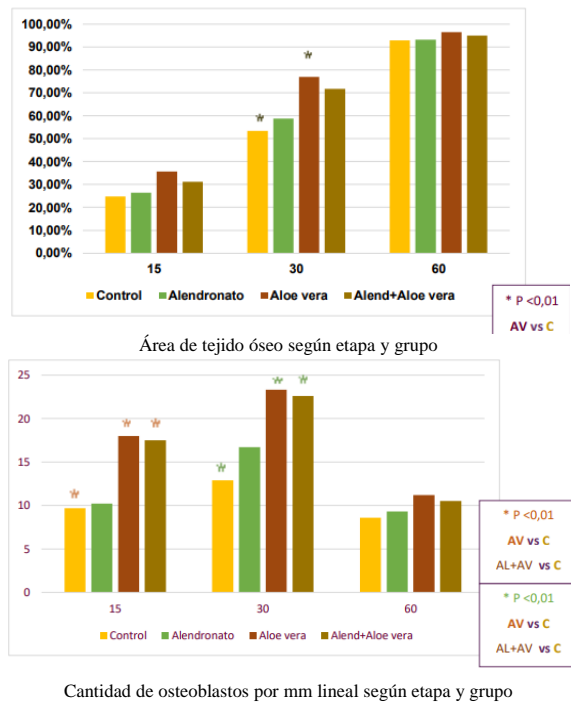


Figura 4. Distintas mediciones

## Discusión y conclusiones

En este estudio, el análisis histológico del tejido óseo permitió analizar la actividad celular osteoblástica y osteoclástica, y las características del hueso nuevo. Esto permitió determinar cómo se fue reparando el alvéolo post exodoncia en función del tiempo y el tratamiento utilizado. A los 15 días, el grupo AV muestra mayor volumen de tejido óseo nuevo en el tercio medio y apical del alvéolo, con respecto a los demás grupos. Mientras que, a los 30 días, tanto AV como AL+AV evidencian la presencia de tejido óseo compuesto con áreas de tejido óseo reticular y áreas de tejido óseo laminar con formación de osteonas o sistemas de Havers, lo que determina que Aloe vera mejoraría las condiciones óseas del alveolo en reparación. A los 60 días todos los grupos evidenciaron presencia de hueso laminar. Los parámetros histomorfométricos de reparación ósea utilizados en esta investigación se dividen en: medición de área de tejido de granulación, de tejido óseo neoformado y de médula ósea; área de tejido óseo en zona 4, cantidad de osteocitos por  $\text{mm}^2$  en tejido óseo trabecular, cantidad de osteoblastos por mm lineal y zona de resorción sobre trayecto perimetral de tejido óseo trabecular en zona de extracción. Estos parámetros permitieron cuantificar y cualificar la estructura ósea. A los

15 días, AV registró valores de tejido óseo neoformado por encima de todos los grupos experimentales (31%), sin diferencias significativas con respecto a los demás grupos. A los 30 días se evidenciaron mayores valores de tejido óseo neoformado en el grupo de AV (88%) con respecto al grupo C con diferencias significativas ( $p < 0,01$ ); igualmente se registraron diferencias significativas al medir área de médula ósea, siendo mayor para el C con respecto al grupo AV ( $p < 0,01$ ). El presente trabajo evidencia un aumento en el número de osteoblastos por mm lineal a los 30 días en los grupos AV y AL+AV, presentando diferencias estadísticas con respecto al grupo C ( $p < 0,01$ ); mostrando la misma diferencia significativa entre AV y C en la medición del área de tejido óseo en zona 4. Esto indicaría que AV favorece la actividad neoformadora de los osteoblastos que se expresa en un aumento de la cantidad de tejido óseo nuevo. En los parámetros analizados AL no mostró diferencias significativas con el grupo C.

De acuerdo con nuestros resultados, Nobre *et al* estudiaron la administración local de alendronato de sodio en fémures de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), a las que se les creó un defecto óseo en el fémur izquierdo. Los resultados estadísticos del análisis histomorfométrico, demostraron que la aplicación local del alendronato de sodio no contribuyó al proceso de reparación ósea. De la misma manera, Toker *et al* administraron AL local mediante un injerto óseo sintético en ratas macho Wistar; el análisis histomorfométrico reveló que a las 8 semanas no hubo diferencias significativas en la formación de tejido óseo nuevo en todos los grupos.<sup>11,12</sup>

Por otro lado, diferentes informes han confirmado que AL puede afectar directamente la proliferación y diferenciación de osteoblastos. Komatsu *et al* indican que AL aplicado localmente promueve la formación ósea mediante la estimulación de la proliferación y diferenciación de las células que forman el tejido óseo adyacente a las superficies óseas en el modelo experimental, y que también promueven la inhibición de la función de los osteoclastos. Haddad *et al* realizaron un análisis histomorfométrico de la matriz orgánica, observando que el tratamiento con 2 mg / kg de AL tuvo un efecto preventivo sobre la pérdida de masa ósea, ya que el área ( $\mu\text{m}^3$ ) ocupada por la matriz orgánica fue mayor al grupo control ( $p < 0,05$ ).<sup>13,14</sup> De la misma manera, hay estudios

que determinaron que AL se une a los cristales de apatita del tejido óseo y que hay una acumulación de éste debajo del osteoclasto, haciendo que se reduzca la actividad cuando se altera el borde rizado, disminuyendo su superficie de resorción y de esta manera decreciendo la descalcificación focal realizada por los ácidos orgánicos. Al final del proceso se reduce el número de osteoclastos ya que se produce la apoptosis, con lo que se inhibe la remodelación ósea.<sup>15</sup>

El Aloe vera se ha utilizado durante mucho tiempo como un medicamento a base de hierbas para curar heridas en la piel. Se ha informado que el gel de Aloe vera estimuló la cicatrización de la herida dérmica en ratas al aumentar la síntesis de colágeno y glicosaminoglicano. Acemannan,  $\beta$ - (1,4) -polinosa acetilada, es el principal polisacárido del gel de Aloe vera. El mecanismo molecular exacto por el cual el acemannan afecta la actividad celular aún no está claro. Sin embargo, se ha demostrado previamente que la bioactividad de acemannan puede atribuirse parcialmente al grupo acetilo libre en su componente de manosa.<sup>16</sup>

En concordancia con nuestros resultados, en un estudio en ratas Sprague-Dawley a las que se les realizaron craneotomías (defecto calvarial) a los seis meses de edad y se les colocó esponjas de acemannan luego de la cirugía, en el análisis histopatológico el área del defecto se evaluó para determinar la infiltración de células inflamatorias celulares, la respuesta tisular y la organización de la matriz ósea. Se encontraron osteoblastos cuboidales (puntas de flecha) que cubrían áreas de formación activa de tejido óseo alrededor de tejido óseo nuevo. En el margen del defecto, hubo contacto directo entre el tejido óseo viejo y el tejido óseo nuevo (demarcado por flechas) en todos los grupos. A mayor aumento, la matriz ósea de todos los grupos tratados con acemannan fue más densa que la del grupo de control.<sup>17</sup> Jettanacheawchankit *et al* realizaron un estudio en ratas Sprague-Dawley macho a las que se les realizó un defecto en la mucosa de 4 mm en la línea media del paladar duro hasta la profundidad del periostio mediante una biopsia por punción; luego se le colocó un polímero bioadhesivo conteniendo diferentes concentraciones de Acemannan (2, 4, 8 y 16 mg / ml). Las características histológicas se observaron en el día 7 después del tratamiento. Las concentraciones de Acemannan entre 2 - 16 mg / ml estimularon significativamente las expresiones de colágeno tipo I ( $p < 0.05$ ). Estos

hallazgos sugieren que el acemannan desempeña un papel importante en el proceso de curación de la herida oral a través de la inducción de la proliferación de fibroblastos y la estimulación de las expresiones de colágeno tipo I.<sup>18</sup>

Debido a la escasez de estudios que expliquen la posible acción beneficiosa del AV en la reparación ósea, se necesitan estudios adicionales para determinar su mecanismo de acción exacto sobre el metabolismo óseo, ya que aparentemente actuarían aumentando la proliferación celular y la formación de matriz extracelular, lo que favorecería el inicio de la fase de remodelación ósea a partir de células mesenquimales osteoprogenitoras

En este trabajo, la administración local de Aloe vera demostró ser eficaz para mejorar las condiciones de reparación ósea del alveolo post-extracción del primer molar inferior en ratas macho. Consideramos necesario realizar nuevos estudios *in vitro* con células ósea para determinar de qué manera el Aloe vera afecta su proliferación. Así mismo deberían llevarse a cabo estudios clínicos, tales como administrar Aloe vera en forma directa en el alvéolo post-extracción, en forma de gel mucoadhesivo, para adecuar la forma farmacéutica a nuestra práctica odontológica, con una acción local que evite efectos sistémicos. De esta manera podría ser utilizada para mejorar la regeneración ósea en diferentes patologías de la cavidad oral.

#### Conflicto de intereses/Conflict of interest

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### Referencias

1. Iizuka T, Miller SC, Marks SC Jr. Alveolar bone remodeling after tooth extraction in normal and osteopetrotic (ia) rats. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21(4):150-5.
2. Anbinder AL, Prado F, Prado M, Balducci I, Rocha R. The influence of ovariectomy, simvastatin and sodium alendronate on alveolar bone in rats. *Braz oral res.* 2007; 21(3): 247-52.
3. Moñivas Palomero C, García López P, Arias Sanz P, Izquierdo Hernández A, López Carrizosa C, Guijarro Sánchez D. Estudio experimental para la valoración de

- la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico en ratas Wistar. *Sanid mil.* 2015; 71 (4): 232-238.
4. Fu LJ, Tang TT, Hao YQ, Dai KR. Efectos a largo plazo del alendronato en la curación de fracturas y la remodelación ósea del eje femoral en ratas ovariectomizadas. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Mar; 34 (3): 387-92.
  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.
  6. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 42:175-195.
  7. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules.* 2020;25(6):1324. doi: 10.3390/molecules25061324.
  8. Godoy DJ, Chokboribal J, Pauwels R, Banlunara W, Sangvanich P, Jaroenporn S, Thunyakitpisal P. Acemannan increased bone surface, bone volume, and bone density in a calvarial defect model in skeletally-mature rats. *Journal of Dental Sciences.* 2018; 13 (4): 334-341.
  9. Moñivas Palomero C, García López P, Arias Sanz P, Izquierdo Hernández A, López Carrizosa C, Guijarro Sánchez D. Estudio experimental para la valoración de la cicatrización ósea con Ácido Zoledrónico en ratas Wistar. *Sanid Mil.* [Internet]. 2015; 71 (4): 232-238.
  10. Guglielmotti MB, Cabrini RL. Alveolar wound healing and ridge remodeling after tooth extraction in the rat: a histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43: 359-64.
  11. Nobre MD, Fernandes RG, Chin CM, Faig-Leite H. Local action of sodium alendronate in bone repair of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90(4):239-46.
  12. Toker H, Ozdemir H, Ozer H, Eren K. A comparative evaluation of the systemic and local alendronate treatment in synthetic bone graft: a histologic and histomorphometric study in a rat calvarial defect model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(5):146-52.
  13. Komatsu K, Shimada A, Shibata T, Wada S, Ideno H, Nakashima K, Amizuka N, Noda M, Nifuji M. Alendronate promotes bone formation by inhibiting protein prenylation in osteoblasts in rat tooth replantation model. *J Endocrinol.* 2013; 219: 145-158.
  14. Haddad P, Salazar M, Hernandez L. Histomorphometry of the organic matrix of the femur in ovariectomized rats treated with sodium alendronate. *Rev Bras Ortop.* 2015; 50(1): 100-104.
  15. Díaz DH, Rodas JA, Bozzini CE, Mandalunis PM, Escudero ND. Sequential administration of alendronate and strontium ranelate: histomorphometry and bone biomechanics in ovariectomized animals. *Acta Odontol Latinoam.* 2016; 29(2): 168-177.
  16. Chacboribal J, Tachaboonyakiat W, Sangvanich P, Ruangpornvisuti V, Jettanacheawchankit S, Thunyakitpisal P. La desacetilación afecta las propiedades físicas y bioactividad del acemannan, un polisacárido extraído de Aloe vera. *Carbohidratos Polym.* 2015; 133: 556-566.
  17. Godoy DJ, Chokboribal J, Pauwels R, Banlunara W, Sangvanich P, Jaroenporn S, Thunyakitpisal P. Acemannan increased bone surface, bone volume, and bone density in a calvarial defect model in skeletally-mature rats. *J Dent Sci.* 2018; 13(4): 334-341.
  18. Jettanacheawchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, Banlunara W, Thunyakitpisal P. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing. *J Pharmacol Sci.* 2009; 109(4):525-31.



**Publisher's Note:** This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)