

Trabajos Originales:

FARMACOTERAPIA DE RALOXIFENO Y DE RISEDRONATO EN EL PROCESO DE REPARACIÓN ÓSEA EN RATONES MACHOS CON OSTEOPENIA

Recibido para arbitraje: 20/04/2007

Aceptado para publicación: 15/10/2007

- **Levy Anderson César Alves** Alumno de Iniciación Científica - Departamento de Biociencias y Diagnóstico Bucal. FOSJC - UNESP - São José dos Campos - SP - Brasil.
- **Aretha Graziela Vilela de Sousa** Becaria de Iniciación Científica (FAPESP - 05/51658-0) - Departamento de Biociencias y Diagnóstico Bucal. FOSJC - UNESP - São José dos Campos - SP - Brasil
- **Rosilene Fernandes da Rocha** Profesora Adjunta - Disciplina de Farmacología - Departamento de Biociencias y Diagnóstico Bucal - FOSJC - UNESP - São José dos Campos - SP - Brasil
- **Mari Eli Leonelli de Moraes** Profesora Doctora - Disciplina de Radiología - Departamento de Diagnóstico y Cirugía - FOSJC - UNESP - São José dos Campos - SP - Brasil
- **Valéria Abrantes Pinheiro Carvalho** Profesora Doctora - Disciplina de Farmacología - Departamento de Biociencias y Diagnóstico Bucal - FOSJC - UNESP - São José dos Campos - SP - Brasil

Dirección de los Autores:

Valéria Abrantes Pinheiro Carvalho Avenida Adhemar de Barros, no 510 - depto 1202
Vila Adyanna - São José dos Campos - SP - BRASIL CEP - 12.245-011
Tel: (12) 3922.0402 E-mail: valcarvalho@direcnet.com.br

Agradecimientos

A la Fundación de Amparo a la Pesquisa del Estado de São Paulo (FAPESP) por el apoyo financiero - Proc 05/51658-0 - 2005.

RESUMEN

El objetivo del estudio era el de analizar radiográficamente los efectos del risedronato de sodio (OSG Norwich Pharmaceuticals, U. S. UN.) y del raloxifeno clorhidrato (Eli Lirio & Compañía Ltda, ING.) En la reparación ósea en ratones osteopénicos. Se utilizó cincuenta ratones divididos en cinco grupos de 10 animales: (I) SHAM, (II) Castrado, (III) Castrados y tratados con risedronato 1mg/kg/día, (IV) Castrados y tratados con raloxifeno 1mg/kg/día y (V) Castrados y tratados con raloxifeno 3mg/kg/día. Después de treinta días de la castración se les produjo heridas en el hueso de 3 mm de en las de tibias derechas. Entre 7 y 28 días de tratamiento los ratones fueron sacrificados y las tibias evaluadas considerando la densidad óptica radiográfica de la región de la reparación del defecto óseo por medio del sistema digital RVG Trophy y Programa de Imagen Tool® 2,03. Los resultados fueron sometidos al ANOVA y al Test de Tukey (p?0,05). Los datos mostraron que a los 7 días de observación los grupos I y II fueron estadísticamente semejantes en relación al grado de densidad radiográfica, así como los demás grupos entre sí. A los 28 días el grupo V presentó los valores de densidad radiográfica superior y estadísticamente significativos con respecto a los grupos II, III y IV y semejante al grupo I. Los grupos III y IV fueron semejantes entre sí y estadísticamente superior al grupo II. Se concluyó que el raloxifeno en dosis de 3mg/kg/día presentó mejor desempeño en el proceso de reparación ósea, siendo semejante al grupo SHAM a los 28 días. El efecto del raloxifeno se mostró dosis dependiente, a los 28 días, en las posologías testadas.

Palabras Clave: Risedronato; raloxifeno; reparación ósea; osteoporosis; osteopenia; el reemplazo hormonal, Radiográfica de densidad.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyse radiographically the effects of sodium risedronate (OSG Norwich Pharmaceuticals, EUA) and raloxifene hydrochloride (Eli Lilly & Company Ltd; ING.) in bone repair of male rats with osteopenia. 50 animals were divided in 5 groups of 10: (I) SHAM, (II) Castrated rats, (III) Castrated rats treated with 1mg/kg/day risedronate, (IV) Castrated rats treated with 1mg/kg/day

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

raloxifene and (V) Castrated rats treated with 3mg/kg/day raloxifene. 30 days after castration, a 3 mm bone defect was made in the right tibia of the animals. After 7 and 28 days of treatment, the animals were sacrificed and the tibias were removed for analysis of radiographic optical density by the digital system RVG Trophy and the Image Programme Tool 2.03®. All data collected were analysed by ANOVA and the Tukey's Test ($p < 0.05$). The results showed that at 7 days of bone repair, groups I and II had similar and statistically significant values of optical density while the other groups had similar values among themselves. At 28 days of bone repair, group V showed greater and statistically significant values of optical density compared to groups II, III and IV, but similar values to group I. Groups III and IV had similar values between themselves but greater and statistically significant values than group II. It could be concluded that 3 mg/kg/day raloxifene had a better performance in bone repair when compared to the other groups, similar results to group I and a dose-dependent relation at 28 days.

Key words: Risedronate; raloxifene; bone repair; osteoporosis; osteopenia; hormone replacement; radiographic density.

INTRODUCCIÓN

Entre las alteraciones en curso de la tercera edad, podemos encontrar pérdida de masa muscular, la inmunopresión, la disminución de la sensibilidad visual es sobresaliente, tan bien como las enfermedades crónicas como hipertensión, artritis, diabetes y los problemas vasculares. Los condiciones seniles como la osteoporosis, una patología, caracterizado por el desequilibrio entre la actividad osteoblástica y osteoclástica, siendo esta última predominante en este proceso, pueden eventualmente llevar a una pérdida de masa considerable y el deterioro de la microarquitectura del hueso(1),

El gran impacto de la osteoporosis en las mujeres y el papel de la terapia de reposición hormonal en su prevención y tratamiento condujeron a una perspectiva de aplicación de la terapéutica medicamentosa en el control de la osteoporosis masculina, ya que, con el avance de la edad, el hombre disminuye la producción de varias hormonas, principalmente los llamados esteroides sexuales (2 3 4 5).

La reducción de los niveles de testosterona es natural después de los 40 años de edad, disminuyendo aproximadamente 1% al año y llega a ser más evidente en el período posterior a los 50 años. Esa caída hormonal es capaz o no de llevar a un cuadro de andropausia. En los casos en que esto ocurre, no hay una edad determinada para que se presenten los síntomas, aunque ellos aparecen con frecuencia entre los 60 y 70 años de edad. Una precocidad posible en este proceso puede ser explicada por factores como estilo de vida, dieta, adicción a la nicotina, drogas y alcohol, son capaces de causar aumento de la proporción de grasa corporal, las modificaciones en el perfil de grasa en la sangre, disminución de masa muscular y la tendencia a la osteoporosis (7 8 9) .

En hombres normales los andrógenos influyen tanto en el nivel máximo cuánto en la pérdida de masa ósea a lo largo del tiempo. El aumento de masa ósea trabecular y cortical durante la pubertad, en niños, es atribuido al nivel máximo de testosterona o de sus metabolitos. En esa fase ocurre, la elevación de la actividad osteoblástica y subsecuente aumento de la densidad ósea. Según Mauck(10).Falahati-Niri(11) y Leder(12), la deficiencia estrogénica así como la de testosterona, en hombres en el período de los 68 años, lleva al aumento de reabsorción ósea, siendo que la terapia estrogénica en estos pacientes impide el aumento de los niveles de marcadores de reabsorción ósea. Más allá de eso, la reposición hormonal combinada de testosterona y estrógeno son capaces de mantener los niveles de osteocalcina sérica que es un marcador de neoformación ósea, estableciéndose que el estrógeno es el esteroide dominante en la regulación de reabsorción ósea.

Considerando que la osteoporosis establecida es de difícil reversión, la intervención precoz puede ser preventiva en la mayoría de las personas, sin embargo la intervención subsecuente puede parar la progresión de la patología ya instalada. De esta manera, se debe destacar, que la terapia farmacológica tiene por objetivo impedir la pérdida adicional del hueso y disminuye la probabilidad de fracturas futuras. Siendo así, la adopción de actividad física diaria, la terapia de reposición hormonal y la regulación del metabolismo de calcio por la actividad de osteoblastos o por la inhibición de la actividad osteoclástica, ellos son algunos medios de intervención terapéutica en este proceso patológico, y entre las varios medicamentos cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición osteoclástica, podemos citar la calcitonina, los bisfosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs).

Los bisfosfonatos, (Figura 1), son con frecuencia utilizados en el tratamiento de varias enfermedades óseas. Entre ellos citamos el risedronato sódico considerado uno de los mas poderosos entre los disponibles en el de mercado. Al prenderse en el borde en forma de cerdas de un cepillo los osteoclastos, inhiben la acción de desmineralización ósea enzimática (3), El risedronato se une a la hidroxiapatita del tejido óseo e inhibe su reabsorción. La renovación del hueso se limita, mientras la actividad osteoblástica y la mineralización son preservadas (14 15 16 17 18 19 20) . Estudios con risedronato mostraron la actividad poderosa anti osteoclástica, con aumento de la masa ósea de modo dosis dependientes y algunos autores sugieren que los bisfosfonatos inducen al muerte celular programada (apoptosis) de osteoclastos (21) .

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

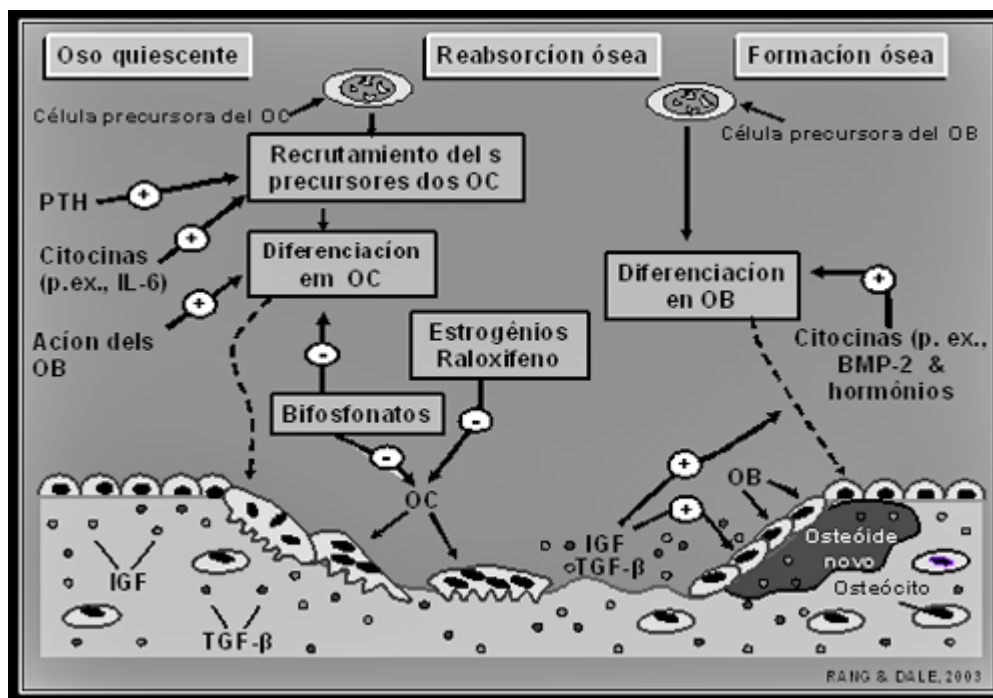


FIGURA 1 - Mecanismo de la acción de raloxifeno y del bisfosfonatos (risedronato)

Por otro lado, se refiere en la literatura actual, el uso del raloxifeno (Figura 1), un "SERM" de segunda generación, el cual presenta el efecto tejido específico en los órganos que responden a la acción del estrógeno. Este compuesto tiene acción agonista en el hueso y en el sistema cardiovascular y acción antagonista en la mama, útero y tejido prostático, cuando administramos en hombres durante la andropausia. La selectividad de tejido ocurre debido a diversos mecanismos de interacción con receptores diferentes de estrógeno, la distribución diferencial de estos receptores en los diversos tejidos blanco, además de la diversidad de cofactores proteicos transcripcionales, también como la de conformación y asociación con elementos de la respuesta del ADN después de su conexión (12 14 15) en estudios estandarizados y controlados, fueron evaluados los efectos del raloxifeno en la DMO de pacientes de sexo masculino portadores de cáncer de próstata que está siendo tratado con terapia de sustancia agonista de la hormona que libera gonadotropina, se estableció que el raloxifeno en dosis 60mg/día durante 12 meses aumentó la DMO de la pelvis, fémur y columna(19 23) , Concluyendo que el raloxifeno puede representar una nueva terapia para la prevención de la pérdida ósea en hombres con hipogonadismo que puede ser causada por la acción de medicamentos o no.

Ellos se basaron en la aplicabilidad clínica de los datos ya citados, el raloxifeno representa, entre los "SERMs", buenas perspectivas para su utilización en la terapia de reposición hormonal, acerca de sus efectos benéficos el metabolismo óseo y conservación de masa ósea ya relatados (24 25) . De esta manera, el objetivo del presente estudio fue de analizar comparando los efectos del raloxifeno en dos diferentes esquemas posológicos y del risedronato en dosis de 1mg/kg/día acerca de la reparación ósea de defectos quirúrgicos en tibias de ratones Wistar por medio del análisis de la densidad óptica radiográfica del hueso neoformado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el presente trabajo, fueron utilizados cincuenta ratones Wistar con noventa días de edad y peso de más o menos 300g manipulados según los principios éticos para experimento con Animales (CEP: Proc 009/2004-PA de la Facultad de Odontología del campus de Santo José dos Campos). Los animales se mantuvieron en jaulas en temperatura ambiente, recibiendo ración y agua ad libitum. Estos fueron divididos en cinco grupos de diez animales: (I) ratones SHAM (falso operado); (II) ratones castrados; (III) ratones castrados y tratados con risedronato 1mg/kg/día, (IV) castrados y tratados con raloxifeno 1mg/kg/día y (V) castrados y tratados con raloxifeno 3mg/kg/día.

Los ratones de los grupos II, III, IV y V fueron castrados (Figura 2A y 2B) y después de treinta días, se les provocó heridas con 3 mm de diámetro hasta el límite de la médula ósea en una tercera parte próximo de la tibia con ayuda de un taladro

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

esférico n° 6 con el motor con rotación lenta, irrigando constantemente con suero fisiológico (NaCl 0.9%) (Figura 2C). Inmediatamente, al grupo III le fue administrado 1mg/kg/día de risedronato, y al grupo IV 1mg/kg/día de raloxifeno y al grupo V 3 mg/kg/día de raloxifeno por vía oral (Figura 2D). Después, de 7 y 28 días de tratamiento, los animales fueron sacrificados en número de 5, por período experimental.

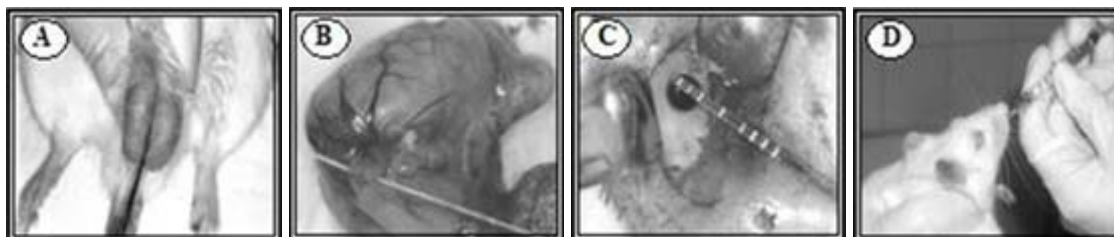


FIGURA 2 – A y B – Procedimiento de castración C – Defecto óseo quirúrgico D – medicamento

Método radiográfico

Para las exposiciones radiográficas de las tibias fue utilizado el dispositivo de rayos X digitales 765 DC® Gendex con 65 kVp, con 7mA, y con 0,032s de tiempo de exposición. Para capturar las imágenes, se utilizó un sistema de radiografía digital, que emplea el dispositivo de carga acoplada (CCD) o RVG (Trophy Radiologie, Vincennes, Toulouse, Francia). Este sistema digital fue acoplado a una computadora Pentium III con 1.4 GHz, 128 mb de la memoria, HD 40gb, Monitor LG de 17". El sensor CCD fue asegurado a una mesa con el cilindro del dispositivo de rayos X y posicionado a una distancia focal de 40 cm, de forma que el rayo central de rayos X reflejará perpendicularmente al sensor. Cada pieza anatómica fue colocada en el sensor con el defecto óseo ocupando la posición central de este. En la posición lateral del sensor fue puesto una escala de aluminio, en que cada tramo tenía 0, 5 mm de espesor, para la comparación del grado de densidad y las imágenes obtenidas se almacenaron en el formato TIFF.

Subsiguientemente, al análisis de densidad óptica fue llevado a cabo en el programa 2.03®, utilizándose el histograma como instrumento (densidad óptica X número de pixels), en que se demarcó la región central del defecto óseo. De esta manera, se obtuvo un gráfico de dos dimensiones, suministrando los valores de gris de la radiografía de la imagen. Fueron llevados a cabo dos lecturas de los promedios de densidades de cada imagen radiográfica, en la interrupción de una semana, por el mismo examinador. Los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos proporcionaron el análisis comparativo de las lecturas ópticas de los grupos, utilizándose métodos estadísticos descriptivos por medio de tablas, gráficos y parámetros de media y desvío padrón. Para la interpretación poblacional del análisis de los grupos, en la incidencia determinada de 0.032s, para la densidad óptica se utilizó el Análisis de Variancia (ANOVA). Cuando esta señaló diferencias estadísticamente significativas, se utilizó la prueba de Tukey (5%) para comparaciones múltiples, ambos, con la ayuda del programa STATISTIX® 7,0 (2000 - Software de Analytical Co.). En todos los casos se adoptó el nivel de significancia de 5%.

RESULTADOS

Las imágenes radiográficas digitales obtenidas de las piezas quirúrgicas (Figura 3 y 4), fueron analizadas y descritas según sus variaciones de densidad óptica radiográfica. En el período de siete días de observación se advirtió, en los grupos experimentales, densidad radiográfica relativamente uniforme en extensión de la herida quirúrgica con límites definidos y se destacó, en el área central, mayor radio transparencia con respecto al área periférica en los grupos III, IV y V (Figura 3 III, 3IV y 3V). En los grupos I y II puede ser observado una mayor definición en los límites de la región de la herida ósea, también, mayor radiotransparencia en la región central, cuando comparado a los demás grupos. En el período de veintiocho días de tratamiento (Figura 4) el análisis de densidad óptica radiográfica reveló límites poco necesarios con radiopacidad uniforme en la región periférica y central, permitiendo establecer la formación de tejido de reparación, especialmente en los especímenes de los grupos, I, III, IV y V (Figura 4 I, 4 III, 4IV y 4V). El grupo II (Figura 4 II) presentó límites precisos de la herida quirúrgica, bien como grado de densidad óptica radiográfica insuficiente para caracterizar la reparación completa del hueso en la región, especialmente en lo que se refiere a la porción central de la herida, donde se advirtió radiolucidez significativa.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

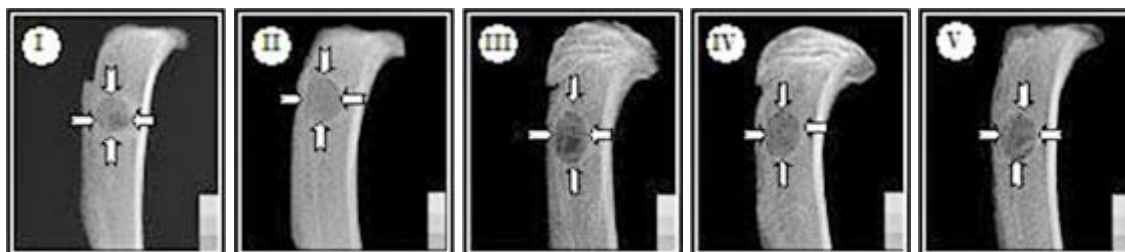


FIGURA 3 - Radiografías de las tibias. La reparación del hueso a los siete días (flechas). La escala de aluminio situada en la parte inferior derecha.

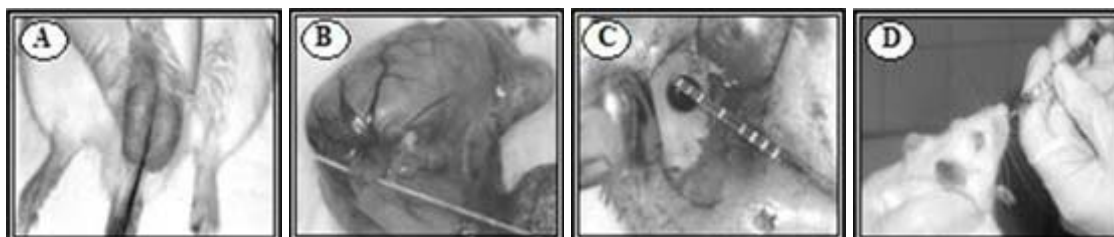


FIGURA 2 – A y B – Procedimiento de castración C – Defecto óseo quirúrgico D – medicamento

Según la tabla 1, las letras en minúsculas representan las semejanzas entre los grupos en un mismo período experimental y las letras en mayúsculas representan las semejanzas entre los mismos grupos, sin embargo, en diferente período experimental.

Tabla 1 - Media (\bar{x}) y desvío estándar (σ) de densidad óptica radiográfica.

Grupos	I		II		III		IV		V	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
7 días	82,2 Aab	±8,8	78,1 Aa	±4,7	93,0 Abc	±5,6	95,6 Ac	±7,9	93,6 Ac	±5,5
28 días	119,7 Bb	±6,3	82,0 Aa	±6,0	106,3 Bc	±12,3	106,0 Ac	±9,4	118,2 Bb	±7,4

*Medidas en pixels

*Medias seguidas de letras distintas (mayúsculas en la vertical y letras en minúsculas en la horizontal) difieren entre sí (26)

De acuerdo al gráfico 1 y levando en consideración los datos obtenidos, puede destacarse un desempeño superior del grupo V en lo que se refiere al proceso de reparación del hueso en el período de veintiocho días de terapias medicamentosas propuestas.

GRAFICO 1 - Medias de densidad óptica (pixels) en los períodos experimentales. Grupo estadísticamente semejante poseen el mismo símbolo (" , *)

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

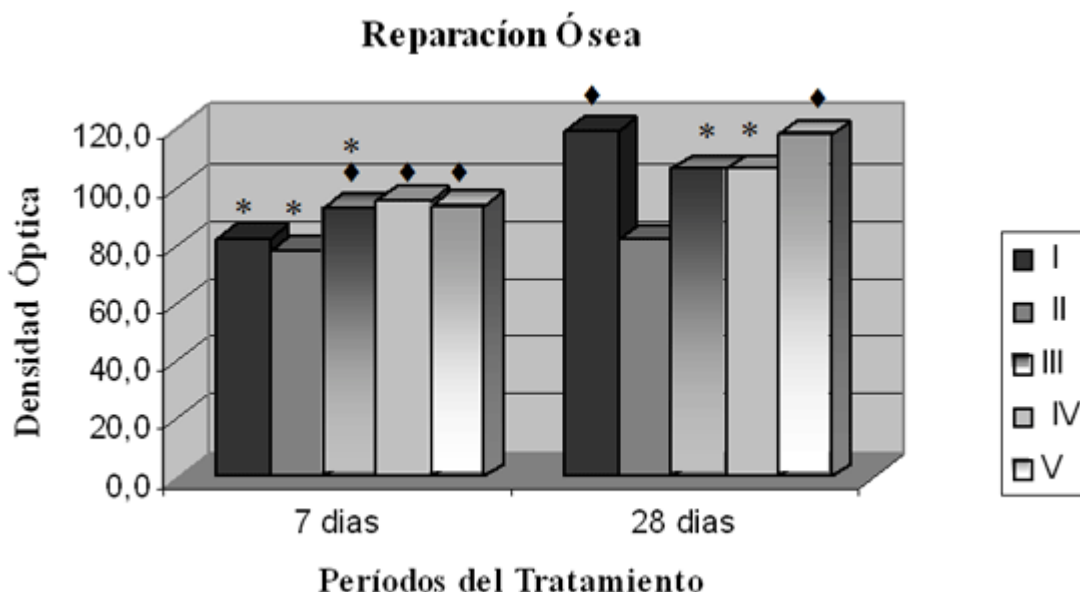


FIGURA 1 - Mecanismo de la acción de raloxifeno y del bisfosfonatos (risedronato)

DISCUSIÓN

Las proporciones epidemiológicas causan un gran impacto socioeconómico la osteoporosis post menopausia que ha ofuscado la preocupación con la salud ósea del hombre. La osteoporosis masculina, aunque por mucho tiempo subestimada, constituye en la actualidad un problema de salud pública (27). Recientemente se ha descubierto que la acción de osteoporosis en hombres es mayor de lo que se suponía, pues en cada tres diagnósticos de osteoporosis en hombres, uno es de etiología idiopática. En hombres normales, la influencia de andrógenos se aprecia tanto en el nivel alto de masa ósea como en la pérdida de esta, en el paso de los años. En niños normales el nivel máximo de densidad ósea trabecular es, habitualmente alcanzado a los 18 años y el nivel corticales pocos años más tarde (28 29). La densidad del hueso permanece relativamente estable en hombres adultos y empieza a disminuir discretamente después de los 35 años, siendo el envejecimiento acompañado de una pérdida continua de hueso y aumento exponencial en la incidencia de fracturas osteoporóticas (30). Debido a la aplicabilidad clínica de esta patología, la cual presenta morbilidad post fracturas generalmente graves y también, según la literatura, una tasa más común de la mortalidad entre hombres que en mujeres, se evidencia que en aspectos interminables la andropausia difiere del proceso correspondiente en el sexo femenino (la menopausia), las diferencias probables determinantes en la reposición hormonal terapéutica para la conservación de la masa ósea en individuos del sexo masculino (27).

Dentro de este contexto, al estudiar los mecanismos fisiológicos de auto regulación hormonal, encontramos que el eje HPG (hipotalámico-hipofisario-gonadal) es el responsable por la regulación de la producción de las hormonas sexuales, lo que ocurrirá por medio de interacciones entre el hipotálamo, la hipofisis (glándula pituitaria) y las gonadas. El GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) del hipotálamo que regula la liberación de LH (hormona luteinizante) FSH (hormona que estimula folículo) por la hipofisis anterior y los testículos producen y secretan la testosterona, a través de las células de Leydig, comandados por estas gonadotropinas (31 32). Según Minneman(33), los testículos son los principales responsables por la producción de andrógenos, incluso en pequeñas cantidades sean secretadas por las glándulas supra renales y en otros locales. La testosterona es el andrógeno más abundante y responsable por la mayoría de los efectos hormonales masculinizantes. Sin embargo, otras hormonas, como los estrógenos son producidos por medio de la esteroidogénesis en varios tejidos.

A partir de los datos de la literatura ya mencionada, el trabajo realizado fue elaborado según los protocolos experimentales definidos en estudios con referentes al proceso de reparación ósea en animales con osteopenia derivado de la privación hormonal por técnica de castración. Cuando se escoge el área para realizar el defecto óseo, el hueso adoptado fue la tibia, según Souza(34) no hay la diferencia en la utilización de este hueso para el hueso mandibular directamente relacionado al área odontológica, y aunque presenten características embrionarias diferentes, poseen proceso de reparación y transformación semejantes (35).

Otro asunto considerado fue la determinación del tamaño crítico ideal, definido como el menor posible, sin que él mismo se regenerare espontáneamente durante el tiempo de vida del animal o por el período de observación. aún no está bien

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

determinada en la literatura el tamaño de los defectos llevados a cabo en huesos largos, por eso, se optó por un defecto de 3 mm de diámetro, en función del tamaño de los animales, Evitando también la fractura de las tibias (36 25).

Así también la edad ideal para que se lleve a cabo la castración en ratones fue de 3 meses de edad, por lo tanto en ese período, los mismos se encuentran en fase reproductora (37 38 21). Otro aspecto relevante en el análisis del protocolo de inducción de osteopenia por castración en animales experimentales, se refiere a la determinación del período post cirugía de castración necesaria para el desarrollo del gráfico de osteopenia. Siendo así, incontables autores (35 39 20) se refirieron a protocolos semejantes basados en la literatura del período post castración suficiente para la inducción de osteopenia. Ellos existen en trabajo de literatura que indican que entre tres a cuatro meses de castración (40 41) son necesarios para establecerse en un gráfico de osteopenia en ratones con la disminución del DMO (densidad mineral ósea) y volumen óseo (42 43). En el presente trabajo, el período de treinta días posterior a la cirugía de castración adoptado proporcionó disminución cuantitativa de la densidad óptica radiográfica de la región del defecto óseo en reparación del grupo SHAM a los siete días y estadísticamente menor en el mismo grupo a los veintiocho días.

En lo que se refiere a los efectos del risedronato en el proceso de reparación ósea de ratones, nuestros resultados mostraron que los animales tratados con risedronato en dosis de 1mg/kg/día presentaron un aumento estadísticamente significativo, entre siete y veintiocho días de tratamiento, en la densidad óptica radiográfica. Estos datos confirmaron los resultados de Bolvin(44) al estudiar los efectos de los bisfosfonatos, observaron que la eficacia de éstos frente al proceso de reparación ósea, prolongando el período de vitalidad de las unidades estructurales básicas (sistema de Havers), permitiendo así un proceso de mineralización secundaria más completa y, finalmente, causando un aumento de DMO (45 46 47 48).

Según los resultados del presente trabajo (Tabla 1), el risedronato en la dosis de 1mg/kg/día estimuló la reparación ósea, tanto a los siete como a los veintiocho días de análisis, estadísticamente significativo en la densidad radiográfica con respecto al grupo de animales sometidos a la castración (grupo II), como observado en el gráfico 1. Estos datos vienen al encuentro de los hallazgos de Pinilla(14), Lufkin(15) y Dupree(16) que estudiaron los efectos de los bisfosfonatos en ratones machos, obteniendo resultados efectivos en el proceso de reparación ósea.

Por otro lado, los trabajos como de Piai³⁷ y colaboradores (2005), que utilizaron dosis de 0,1mg/kg/día de risedronato, así como Fayad⁴⁹ y Fernandes⁵⁰ que procedieron de estudios histológicos para evaluar la acción del alendronato sódico y de los bisfosfonatos en el proceso de reparación del hueso, no obtuvieron resultados efectivos de estimulación de la recuperación del tejido con el uso de los referidos medicamentos. Por lo que se puede inferir, que la dosis utilizada en el presente estudio de 1mg/kg/día representa una dosis más adecuada para lograr niveles plasmáticos satisfactorios obteniendo el efecto terapéutico deseable en el equilibrio del proceso de transformación del hueso para la regeneración de este tejido (51 52 53) .

Innumerables trabajos han recomendado el uso del raloxifeno en casos de osteoporosis masculina (17 18 19). Sin embargo, los datos objetivos acerca de su eficacia están todavía poco disponibles en la literatura científica,(23) que en un estudio estandarizado y controlado evaluando los efectos del raloxifeno en el DMO en pacientes del sexo masculinos portadores de cáncer de próstata que está siendo tratados con terapia de sustancia agonista de la hormona que libera gonadotropina, se estableció que el raloxifeno en la dosis de 60mg/día durante 12 meses aumentó DMO de la pelvis, fémur y columna de los pacientes observados, concluyendo que el raloxifeno puede representar una nueva terapia para la prevención de la pérdida de masa ósea en hombres con hipogonadismo resultado de causas medicamentosas o no.

Un número interminable de autores (54 55 44 56 44), analizaron los diversos efectos de la disminución de la producción de estrógeno en los tejidos biológicos de ratones, así como los efectos de la terapia de reposición hormonal con moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs), estableciendo la eficacia del tratamiento terapéutico de estos últimos, especialmente el raloxifeno, en modelos animales de patologías como el que ataca el tejido prostático del sistema urinario masculino. A partir de los estudios hallados ya citados, el análisis propuesto en el presente estudio con respecto a los efectos de farmacoterapia con raloxifeno en el proceso de recuperación ósea de ratones permitió establecer que no apenas los bisfosfonatos, ya consagrados en la literatura como fármacos que ayudan en la conservación de masa ósea en animales osteopélicos, pero también el raloxifeno presenta efecto biológico significativo en el proceso de regeneración del tejido óseo según los resultados obtenidos para los grupos IV y V a los siete y veintiocho días del observación (Gráfico 1), en que los valores de densidad óptica radiográfica fueron mayores y estadísticamente significativos en los grupos tratados con raloxifeno, cuando comparado a los animales castrados.

Más allá de eso, altas dosis de estrógeno pueden ser utilizadas como tratamiento paliativo para el cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, estas terapias con dosis altas de estrógeno están asociadas a una incidencia alta de acontecimientos cardiovasculares adversos, predominantemente tromboembólicos. El uso de estrógeno y no de esteroides sintéticos, ha sido reemplazado por nuevos protocolos que utilizan una combinación de estrógeno de esteroides, eso tiene incidencia menor de efectos colaterales. Los beneficios de dosis altas de estrógeno son probablemente debido a la supresión de la producción de testosterona (57 58 19) estudió la terapia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata sometida a la terapia con fármacos favorables al organismo de hormonas que liberan gonadotropinas (GnRH), estableciendo que el tratamiento con los "SERMs" como raloxifeno y toremifeno aumentaron la DMO.

Cuando se considera los efectos del raloxifeno acerca de la pérdida ósea, las modificaciones vasculares, reacción inflamatoria

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

aguda en animales y/o culturas de células semejantes a los osteoblastos, tanto en hembras sin ovarios cuánto en machos castrados, evaluados por Hidaka(2), Kaufman(27) y Otha(60) en dosis de 3mg/kg/día por siete semanas, se observó un aumento de DMO, en animales experimentales, por el uso del raloxifeno. De la misma manera en nuestra investigación, la utilización de raloxifeno en dosis de 1 y 3mg/kg/día presentó, un aumento estadísticamente significativo en la densidad radiográfica a los siete y veintiocho días de recuperación cuando comparado al grupo castrado (grupo II), siendo que el raloxifeno en dosis de 3mg/kg/día obtuvo un grado de radiopacidad semejante al del grupo SHAM (grupo I) en el período experimental de veintiocho días y estadísticamente superior también al grupo IV, en el cual el raloxifeno fue administrado en dosis de 1mg/kg/día (Gráfico 1).

Considerando el mecanismo de acción del raloxifeno, se sabe que son moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs) presentando la acción antagonista sobre el tejido prostático y agonista sobre el metabolismo óseo y sistema vascular. Los investigadores describieron la presencia de receptores de estrógeno en osteoblastos, siendo éstos, por lo tanto, considerados como el objetivo de células de estrogénica. Aunque los receptores de estrógeno estén predominantemente, en los osteoblastos, a la acción principal de ese esteroide, reside en la inhibición de reabsorción. Parece que los esteroides sexuales y sus análogos promueven muerte celular programada (*apoptosis*) de osteoclastos.

De esta manera, estos inhibieron la liberación de estimuladores de factores del osteoclastos o aumentarían sus factores inhibitorios (61). La respuesta biológica a la acción estrogénica es un fenómeno saturable, pues el número de receptores por unidad de masa de tejido es limitado. El receptor de esteroide debe poseer alta afinidad, ya que la concentración del suero de la hormona se sitúa en torno de 10^{-10} M a 10^{-8} . Más allá de eso, los estudios sugieren que los moduladores selectivos del receptor de estrógeno podrían, aún, actuar en receptores específicos para ellos, paralelamente a su conexión con receptor de estrógeno (1 41 42 62 63)

Frente a esas afirmaciones, puede ser explicado que en nuestros experimentos los grupos IV y V presentaron una media de densidad radiográfica, a los veintiocho días, superior y estadísticamente significativo con respecto a los 7 días de la reparación del mismo grupo, mostrando que la necesidad específica de síntesis de receptores específicos para la acción del raloxifeno, en los osteoblastos, hace con que haya necesidad de más tiempo que siete días para que observemos el inicio de los efectos metabólicos del "SERMs" sobre el tejido óseo. Más allá de eso, el raloxifeno en dosis de 3mg/kg/día (grupo V) a los veintiocho días de análisis radiográfico presentaron resultados superiores y estadísticamente diferentes del grupo IV (raloxifeno 1mg/kg/día), siendo aún estadísticamente semejante al grupo I (SHAM), mostrando el efecto dosis dependiente debido, probablemente, a un grado mayor de ocupación e interacción fármaco receptor estrogénico que resultan del mayor índice de biodisponibilidad orgánica del raloxifeno en la dosis de 3mg/kg/día (Tabla 1).

En los trabajos de Allen(64) y Sliwinski(65) se utilizó, risedronato 0.05 o 0.10 kg y raloxifeno 0.50 kg por doce meses en perros, mostraron que hubo un aumento significativo de deposición mineral en la superficie perióstica. Más allá de eso, el raloxifeno causó a una mejora en las propiedades mecánicas del hueso. Estos resultados pueden explicar también los hallazgos radiográficos en nuestros estudios a los siete días de observación, donde los grupos III, IV y V, tratados con risedronato 1mg/kg/día y con raloxifeno 1 y 3 mg/kg/día respectivamente, estadísticamente diferente de los grupos experimentales I y II (Gráfico 1). Nuestros resultados de densidad radiográfica a los veintiocho días de observación, donde los grupos IV y V, presentan un grado de radiopacidad estadísticamente superior al grupo II (Tabla 1) están, aún, de acuerdo con Iwaniec(38) y Cosman(66) que relataron los efectos positivos de la terapia con raloxifeno en la prevención de la pérdida ósea.

Considerando que los resultados del tratamiento de reposición hormonal con andrógenos deben ser percibidos por el paciente por una mejora del bienestar general, el estado de alerta, vigor y humor, así como del libido y de la actividad sexual, el aumento de la masa y fuerza muscular, de densidad mineral ósea y de la mejora en el perfil metabólico del paciente (6), la decisión final para utilizar el tratamiento de reposición aún constituye un asunto suficiente polémico en la literatura científica. La decisión del protocolo a ser utilizado dependerá, invariablemente, de la oscilación entre los beneficios esperados y los efectos colaterales relatados en estadística de evidencias clínicas, como eritrocitosis, edema, ginecomastia (24), policitemia, supresión de la producción de esperma, empeorándose del apnea del sueño, en densidad alta de lipoproteínas y en la concentración del colesterol (25). Por lo tanto, estudios de densidad radiográfica, que demuestran cierto grado de seguridad, también como los beneficios del TRH (terapia de reposición hormonal) a largo plazo, serán de gran valor para que puede haber consenso entre los profesionales de salud de que la reposición de andrógenos puede ser útil para pacientes en el período de andropausia(24 67).

Es así, que terapias alternativas como el uso del raloxifeno y demás medicamentos clasificados como moduladores selectivos de receptores estrogénicos puedan representar una herramienta farmacológica de extrema importancia para los pacientes que presentan, más allá de los riesgos comunes a los efectos adversos potenciales de la terapia de reposición androgénica, susceptibilidad genética y fenotípica al desarrollo de neoplasias de próstata. Estos fármacos de última generación permiten que los pacientes del grupo de riesgo para tumores prostáticos puedan ser beneficiarios con la prevención del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, osteoporosis, entre otros disturbios que resultan del déficit hormonal característica de la andropausia, constituyéndose en beneficio directo para individuos que necesitan la conservación de masa ósea especialmente en los huesos del esqueleto cráneo-facial para eventuales procedimientos odontológicos que implica áreas específicas como implantodontología, cirugía o periodoncia, llevando en cuenta que innumerables trabajos en la literatura

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

reportan la acción antireabsortiva de los bisfosfonatos en procesos de reabsorción del hueso alveolar inducidos en animales de experimentación (ALTUNDAL & GÜVENER(68), 2004; GOVA(69) et al, 2006). Sin embargo, son pocas las referencias científicas sobre la acción del raloxifeno en el hueso alveolar, y la ausencia de estos datos pueden estimular la realización de estudios con el objetivo de aclarar posibles beneficios del raloxifeno sobre el tejido del periodonto de soporte, como también en el proceso de reparación del hueso después de cirugías de colocación de implante y en el tejido periodontal.

CONCLUSIONES

- El raloxifeno en las dosis de 1 y 3mg/kg/día y el risedronato en dosis 1mg/kg/día fueron eficientes en la reparación ósea, después de mayores con respecto al grupo de ratones castrados.
- El raloxifeno 3mg/kg/día fue eficiente en el proceso de reparación ósea, especialmente después de veintiocho días, presentando grados de densidad óptica radiográfica estadísticamente mayores con respecto a los grupos experimentales III y IV (risedronato 1mg/kg/día y raloxifeno 1mg/kg/día) y semejante al grupo SHAM.
- El raloxifeno, presentó efecto dosis-dependiente, siendo está el promedio de densidad radiográfica mayor con respecto a los otros grupos experimentales y estadísticamente significativos a los veintiocho días de observación, cuándo es aplicado el esquema posológico de 3mg/kg/día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Szejnfeld V., L. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Savier; 393p, 2000.
2. Hidaka S., Okamoto Y., Uchiyama S., Nakatsuma A., Hashimoto K., Ohnishi S.T., Yamaguchi M.: Royal Jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. Evid. Based Complement Alternat Med, 2006 Sep; 3(3): 339-48.
3. Hijazi R.A., Cunningham G.R.: Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? Annu Rev. Med, 2005; 56: 117-37.
4. Lunenfeld B.: Androgen therapy in the aging male. World J Urol, 2003 Nov; 21(5): 292-305.
5. Lunenfeld B.: Replacement therapy in the aging male. J Endocrinol Invest, 2002; 25(10): 2-9.
6. Ballore G.J., Andropausa. 2002, World Wide Web: http://www.gballone.sites.uol.com.br/geriat/andropa_usa.html [consulta: 15 mayo 2004]
7. Gomes C.O.M., Andropausa, a menopausa do homem. 2002, World Wide Web: http://www.biosaude.com.br/artigos/index.php?id=219&idme=28&ind_id=29 [consulta: 18 junio 2004]
8. Vermeulen A.: Andropause. Maturitas, 2000; 34, 5-15.
9. Heinemann L.A.J., Saad F., Zimmerman T., Novak A., Myon E., Badia X., Potthoff P., T'Sjoen G., Pöllänen P., Goncharow N.P., Kim S., e Giroudet C.: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. Health Qual. Life Outcomes, 2003; 1-15.
10. Mauck K.F., Clarke B.L.: Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc, 2006 May; 81(5): 662-72.
11. Falahati-Niri A., Riggs B.L., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Eastell R., Khosla S.: Relative contributions of testosterona and estrogen on regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest, 2000 Dec; 106(12):1553-60.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

12. Leder B.Z., LeBlanc K.M., Schoenfeld D.A., Eastell R., Finkelstein J.S.: Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 Jan; 88(1):204-10.
13. Oliveira L.A.A.: Avaliação do efeito dos risedronato sódico na consolidação das fraturas: Estudo experimental em ratos. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
14. Pinilla L., Gonzalez L.C., Gaytan F., Tena-Sempere M., Aguilar E.: Oestrogenic effects of neonatal administration of raloxifene on hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female rats. *Reproduction*, 2001 Jun; 121(6):915-24.
15. Lufkin E.G., Whitaker M.D., Nickelsen T., Argueta R., Caplan R.H., Knickerbocker R.K.: Treatment of established post-menopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res*, 1998; 13:1747-54.
16. Dupree K., Dobs A.: Osteopenia and male hypogonadism. *Rev. Urol*, 2004; 6(6):S30-4).
17. Chaki O.: Next generation selective estrogen receptor modulators. *Clin Calcium*, 2006 Jan; 16(1):145-52.
18. Smith M.R.: Selective estrogen receptor modulators to prevent treatment-related osteoporosis. *Rev Urol*, 2005 Sep; 7(3):S30-5.
19. Smith M.R. Therapy Insight: osteoporosis during hormone therapy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005 Dec; 2(12):608-15.
20. Anbinder A.L., Prado M.A., Spalding M., Balducci I., Carvalho Y.R., Rocha R.F.: Estrogen deficiency and periodontal condition in rat- A radiographic and macroscopic study. *Braz Dent J*, 2006; 17(3): 201-207.
21. Iwata K., Li J., Follet H., Phipps R.J., Burr D.B.: Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone*, 2006 Nov; 39(5):1053-8.
22. Rang P.H., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Farmacologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 904p, 2003.
23. Smith M.R., Fallon M.A., Lee H., Finkelstein J.S.: Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 Aug; 89(8):3841-6.
24. Tan R.S. e Culberson J.W.: An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andropause. *Maturitas*, 2003; 45:15-27. 2000
25. Vance M.L.: Andropause. *Growth Hormone & IGF Res*, 2003; 13: S90-S92.
26. Vieira S. *Bioestatística: tópicos avançados*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
27. Kaufman J.M., Johnell O., Abadie E., Adami S., Audran M., Avouac B., Sedrine W.B., Calvo G., Devogelaer J.P., Fuchs V., Kreutz G., Nilsson P., Pols H., Ringe J., Van Haelst L., Reginster J.Y.: Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann Rheum Dis*, 2000 Oct; 59(10): 765-72.
28. Amin S., Felson D.T.: Osteoporosi in mem. *Rheum Dis ClinNorth Am*, 2001 Feb; 27(1): 19-47.
29. Amin S.: Male osteoporosis: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*, 2003 Set; 1(2): 71-7.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

30. Moyad M.A.: Preventing male osteoporosis prevalence, risk, diagnosis and imaging tests. *Urol ClinNorth Am*, 2004 May; 31(4): 321-30.
31. Novák A., Brod M., Elbers J.: Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas*, 2002; 43:231-237.
32. Bulcão C.B., Carange E., Carvalho H.P., Ferreira-França J.B., Kligerman-Antunes J., Backes J., Landi L.C.M., Lopes M.C., Santos R.B.M., Sholl-Franco A.: Aspectos fisiológicos, cognitivos e psicossociais da senescência sexual. *Cienc e Cognit*, 2004; 1:54-75.
33. Minneman K.P., Wecker L., Larner J., Brody T.M. Brody - *Farmacologia Humana*. 4º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
34. Souza D.M., Rosa L.P., Ricardo L.H., Moraes L.C., Rocha R.F.: Avaliação óssea alveolar de *rattus norvegicus* por meio dos métodos radiográficos e morfométricos. *Cienc Odontol Brás*, 2005 Out/Dez; 8(4): 77-84.
35. Amadei S.U. Estudo Comparativo dos efeitos da Isoflavona e da Ipriflavona na Reparação óssea em tíbias de ratas ovariectomizadas. 2004. 108f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área de concentração em Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2004
36. Myers J.B., Meacham R.B.: Androgen replacement in the aging male. *Rev. Urol*, 2003; 5(4):216-26.
37. Piai C.R., Carvalho V.A.P., Werkman C., Anbinder AL., Rocha R.F.: Efeito do risedronato na reparação óssea de ratos machos e fêmeas com osteopenia. *Cienc Odontol Brás*, 2005 Jun/Set; 8(3): 77-82.
38. Iwaniec U.T., Mosekilde L., Mitova-Caneva N.G., Thomsen J.S., Wronski T.J.: Sequential treatment with basic fibroblast growth factor and PTH is more efficacious than treatment with PTH alone for increasing vertebral bone mass and strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology*, 2002 Jul; 143(7):2515.
39. Amadei S.U., Silveira V.A., Pereira A.C., Carvalho Y.R., Rocha R.F.: A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. *J Bras Patol Méd Lab*, 2006 Fev; 1(42):7-15.
40. Otomo H., Sakai A., Ikeda S., Tanaka S., Ito M., Phipps R.J., Nakamura T.: Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin K2. *J Bone Miner Metab*, 2004; 22(5):404-14
41. Reginster J.Y., Sarkar S., Zegels B., Henrotin Y., Bruyere O., Agnusdei D., Collette J.: Reduction in PINP, a marker os bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone*, 2004; 344-351.
42. Armamento-Villareal R., Sheikh S., Nawaz A., Napoli N., Mueller C., Halstead L.R., Brodt M.D., Silva M.J., Galbiati E., Caruso P.L., Civelli M., Civitelli R.: A New Selective Estrogen Receptor Modulator, CHF 4227.01, Preserves Bone Mass and Microarchitecture in Ovariectomized Rats. *J Bone Miner Res*, 2005 Dec, 20:2178-2188.
43. Hertrampf T., Degen G.H., Kaid A.A., Laudenbach-Leschowsky U., Seibel J., Di Virgilio A.L., Diel P.: Combined effects of physical activity, dietary isoflavones and 17beta-estradiol on movement drive, body weight and bone mineral density in ovariectomized female rats. *Planta med*, 2006 May; 72(6):484-7.
44. Bolvin G., Chavassieux P., Meunier P.J.: Histomorphometry of bone. Effects os different trataments on bone remodelig and mineration. *Osteologicky Buffetin*, 2002; 7(1): 5-9.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

45. Esposito E, Iacono A, Raso GM, Pacillio M, Coppola A, DiCarlo R, Meli R.: Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces carrageenan-induced acute inflammation in normal and ovariectomized rats. *Endocrinology*, 2005 Aug; 146(8): 3301-3308.
46. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y.: Effects of vitamin K2 on the development of osteopenia in rats as the models of osteoporosis. *Yonsei Med J*, 2006 Apr; 47(20): 157-66.
47. Stuner E.K., Seidlava-Wuttke D., Sehmesch S., Rack T., Wille J., Frosch K.H.: Standardized bending and breaking test for the normal and osteoporotic metaphyseal tibias of the rat: effect of estradiol, testosterone, and raloxifene. *Bone Miner Res*, 2006 Jan; 21(1): 89-96.
48. Dobnig H.: A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2004 May; 5(5): 1153-62.
49. Fayad M.V.L. Reparação óssea sob ação de duas formulações de bisfosfonatos : estudo comparativo radiográfico e histológico. (Dissertação de Mestrado) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2002.
50. Fernandes R.G. Estudo da reparaçao óssea de mandíbulas de coelhos sob a ação do alendronato sódico e da sua associação com hidroxiapatita. (Dissertação de Mestrado) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2002.
51. Sagraves R.: Evaluating therapeutic modalities for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother*, 2003; 37(5): 744-6.
52. Watts N.B., Josse R.G., Hamdy R.C., Huges H. R.C., Huges R.C., Huges R.A., Manhart M.D., Barton I., Calligeros D., Felsenberg D.: Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2003, 88(2): 542-9
53. Watts N.B., Worley K., Solis A., Doyle J., Sheer R.: Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm*, 2004; 10(20): 142-51.
54. Hoyt J.A., Fisher L.F., Swisher D.K., Byrd R.A., Francis P.C.: The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: reproductive assessments in adult male rats. *Reprod Toxicol*, 1998 May-Jun; 12(3):223-32.
55. Schultens A., Becker T., Balmer D., Seidlava-Wuttke D., Wuttke W.: In vivo properties of the urinary bladder wall and their modulation by estradiol and raloxifene in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004 Oct; 112(9):514-9.
56. Gustafsson J.A.: Steroids and the scientist. *Mol. Endocrinol*, 2005 Jun; 19(6): 1412-1417.
57. Koehler K.E., Helguero L.A., Haldosén L.A., Warner M., Gustafsson J.A.: Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β . *Endocrine Rev*, 2005 May; 26(30): 465-478..
58. Fritsch M.K., Murdoch F.E. Estrógenos e progestágenos. In: Brody Farmacologia Humana. Rio de Janeiro: ed. Elsevier, 4º ed, 35:407-27, 2006.
59. Kastelan D., Giljevic Z., Kraljevic I., Korsic M.: Selective estrogen receptor modulator: A possible new treatment os osteoporosis in male. *Med Hypothesis*, 2006 Jun; 67(5): 1052-3.
60. Otha H.: Estrogen deficiency and bone loss. *Acta Obstet Gynaecol Jpn*, 2001;53(9): 1679-1685.
61. Narayana M.P.S., Sengupta S., Shama S., Singh M.M.: Effect of ormeloxifene on ovariectomy-induced bone resorption, osteoclast differentiation and apoptosis and TGF beta-3 expression. *J*

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

Steroid Biochem Mol Biol, 2006; 100 (4-5):117-128.

62. Somjen D., Shen M., Stern N., Mirsky N.: Diabetes modulates differentially creatine kinase-specific activity responsiveness to estradiol-17beta and to raloxifene in rat organs. J Cell Biochem, 2006 Sep 1;99(1):133-9.
63. Rogers A., Clowes J.A., Pereda C.A., Eastell R.: Different effects of raloxifene and estrogen on interleukin-1 2 and interleukin-1 receptor antagonist production using in vitro and ex vivo studies. Bone, 2007; 40(1):105-110.
64. Allen M.R., Follet H., Khurana M., Sato M., Burr D.B.: Antiremodeling agents influence osteoblast activity differently in modeling and remodeling sites of canine rib. Calcif Tissue Int, 2006; 78(4):255-261.
65. Sliwinski L., Folwarczna J., Janiec W., Gryniewicz G., kuzyk K.: Differential effects of genistein, estradiol and raloxifene on rat osteoclasts in vitro. Pharmacol Rep, 2005; 57:352-359.
66. Cosman F.: The prevention and of osteoporosis: a review. MedGenMed, 2005 May; 7(2):73.
67. Hoffman A.R.: Should we treat Andropause? Am. J. Med, 2001; 111:322-323.
68. Altundal H., Güvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004 Apr; 33(3): 286-93.
69. Gova J.A., Paez H.A., Mandalunis P.M.ffects of topical administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats. J Periodontol, 2006 Jan; 77(1): 1-6.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/farmacoterapia_raloxifeno_risedronato_reparacion_osea_osteopenia.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela