

Características Morfométricas de la Mandíbula de Rata: Un Estudio Radiológico de un Modelo Experimental Animal Ampliamente Utilizado a través de CBCT

Morphometric Characteristics of rat Mandibular Bone: Radiologic Study
of a Widely Used Animal as Experimental Model Through CBCT

Camila Venegas¹; Alain Arias^{1,2}; Fernando J. Dias¹; Ivonne Garay¹; Pablo Navarro^{1,3} & Ramón Fuentes¹

VENEGAS, C.; ARIAS, A.; DIAS, F. J.; GARAY, I.; NAVARRO, P. & FUENTES, R. Morphometric characteristics of rat mandibular bone: radiologic study of a widely used animal as experimental model through CBCT. *Int. J. Morphol.*, 40(6):1420-1425, 2022.

RESUMEN: La mandíbula de rata es una de las estructuras anatómicas de mayor interés en la investigación en las ciencias odontológicas, esto debido a su similitud con la mandíbula humana. El objetivo de este estudio fue caracterizar morfométricamente la mandíbula de ratas mediante CBCT. Se analizó el examen cone beam de 20 ratas hembras, adultas sanas. Mediante el software del examen, fue posible aislar la mandíbula derecha e izquierda de las otras estructuras y realizar adecuadamente las medidas morfométricas de interés. En la comparación de ambos lados, sólo dos medidas presentaron diferencias significativas. La distancia entre el punto más profundo de la escotadura sigmoidea hasta el punto más profundo de la escotadura en el margen inferior de la mandíbula, fue mayor en el lado izquierdo que en el derecho. Y la distancia entre el punto más superior del cóndilo hasta la base mandibular, en la proyección perpendicular del plano mandibular fue mayor en el lado izquierdo que en el derecho. De acuerdo a las medidas obtenidas, podemos determinar que la mandíbula de la rata es una estructura alargada, con dimensiones mayores en sentido anteroposterior en comparación con las medidas verticales. El conocimiento de la anatomía de la mandíbula de rata y sus variaciones por lado permite a los investigadores tener referencias adecuadas para los estudios que involucren esta estructura, como por ejemplo, investigaciones que requieran la aplicación de técnicas anestésicas, estudio del dolor orofacial, estudio patofisiológico de la ATM, estudio del crecimiento óseo, testeo de biomateriales dentales o en el estudio de procesos fisiopatológicos relacionados con los tejidos dentales o periodontales. La mandíbula de la rata es un buen modelo animal debido a su reproducibilidad y bajo costo. La mandíbula derecha e izquierda son similares en sus dimensiones anteroposteriores, pero no las verticales.

PALABRAS CLAVE: Mandíbula de rata; Morfometría; Tomografía computarizada de haz cónico; Modelo animal.

INTRODUCCIÓN

La rata (*rattus norvergicus*) es un animal ampliamente utilizado en la investigación biomédica, especialmente en pruebas toxicológicas de compuestos (Bendele, 2001). Destaca por ser un modelo animal económico y fácil de manejar (Orset *et al.*, 2014) lo que permite su uso por personal investigador con diferentes grados de experiencia. Es el modelo de elección para el estudio de varios tipos de enfermedades, como las del sistema músculo-esquelético (Bendele, 2001), fisiología de la masticación (Byrd, 1988) e incluso el cáncer (Suwa *et al.*, 2014). Ya que la idoneidad de un modelo animal dependerá de cuál sea el problema que

se supone debe resolver (Herring, 2003), los estudios comparativos anatómicos, morfológicos e histopatológicos entre el animal y el humano son de gran relevancia, pues permiten conocer todos los aspectos e implicancias que ciertas estructuras anatómicas poseen. En este sentido, debido a la simplicidad de su estructura y a la complejidad de su origen y naturaleza, la mandíbula de rata ha sido utilizada ampliamente como modelo representativo de un sinnúmero de estudios biológicos (Klingenberg *et al.*, 2003). La mandíbula rata es una de las estructuras anatómicas de mayor interés en la investigación básica o preclínica en las ciencias

¹ Centro de Investigación en Ciencias Odontológicas (CICO), Departamento de Odontología Integral de Adultos, Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

² Universidad Adventista de Chile, Chillán, Chile.

³ Universidad Autónoma de Chile, Chile.

odontológicas, sobre todo en aquellas áreas relacionadas con la regeneración ósea, implantología y el desarrollo de biomateriales (Dereka *et al.*, 2018). Otro ámbito en el que el estudio de la mandíbula resulta esencial es en la investigación del estado nutricional y cambios relacionados con la edad, pues los dientes, el desgaste oclusal y la morfología ósea, son un buen indicador del estado fisiológico del sistema masticatorio (Nishijima *et al.*, 2018).

En el humano, la mandíbula es un hueso único con forma de U, plano (con una superficie interna o lingual y otra externa o bucal), y móvil (situado en la parte inferior de la cara), con una construcción de hueso compacto muy denso, un cuerpo grueso, una rama un poco más delgada y una forma que es determinada por los músculos y ligamentos que en ella se insertan (Lipski *et al.*, 2013). En cada rama mandibular existe proceso coronoide y un cóndilo, que es uno de los componentes de la articulación temporomandibular la cual conecta la mandíbula con el cráneo y permite su movilidad (Herring, 2003). A diferencia del humano, en el que el hueso mandibular resulta de la fusión de dos mitades derecha e izquierda durante el desarrollo embrionario, en la rata estos huesos se mantienen separados. Cada mandíbula (derecha e izquierda) posee un cuerpo casi horizontal en el que desde su parte más posterior se proyecta una amplia rama que va hacia atrás del ángulo mandibular. La rama posee un proceso coronoide y un proceso condiloide o articular que dista mucho de la forma del cóndilo en el humano (Maynard & Downes, 2019). Otra gran diferencia con la mandíbula del humano, es que en cada mandíbula de rata existe un único y gran incisivo que crece continuamente y que se extiende desde muy atrás en la mandíbula, en donde solo existen tres molares. Pero a pesar de estas diferencias, las similitudes que ambas presentan en términos de anatomía, características funcionales, desarrollo y crecimiento hacen que la mandíbula de rata sea un valioso objeto de estudio (Kim *et al.*, 2018), más aún para muchas áreas de la odontología.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue caracterizar morfométricamente la mandíbula de ratas adultas sanas, mediante CBCT, utilizando parámetros que dan cuenta de las dimensiones del cuerpo y la rama mandibular. Mediante la caracterización morfométrica esperamos aportar al mejor entendimiento de este modelo y al aprovechamiento de todas las ventajas que ofrece.

MATERIAL Y MÉTODO

Muestra. 20 ratas (Sprague-Dawley) hembras, adultas (de entre 5 y 8 meses de edad) y sanas fueron utilizadas en este estudio radiológico (Ethics Committee Approval no.

092/2017). A cada animal se le realizó un examen cone beam computed tomography bajo antestesia general (Ketamina 80 mg /kg y Xilacina 10 mg /kg) utilizando el tomógrafo PAX Zenith 3D (Vatech Co., Gyeonggi-Do, Korea) con un campo de visualización de 8 x 6 cm y tamaño de voxel 0,12 mm (105 kVp, 5.4 mA, 5 s de adquisición). Con este examen fue posible obtener una visualización del cráneo completo de cada rata en los planos coronal, sagital, axial y en una reconstrucción 3D.

Medidas Morfométricas. Las mediciones fueron realizadas por un experimentador previamente capacitado y calibrado con un especialista en radiología dentomaxilofacial, y se llevaron a cabo utilizando el propio software del examen (Ez3D-Plus, Vatech Co., Gyeonggi-do, Korea). Para localizar las estructuras de referencias, tales como el foramen mentoniano, cóndilo mandibular, entre otras, se utilizaron las imágenes de la reconstrucción multiplanar (MPR). Mediante estas imágenes se rectificaron los ejes en los planos coronal, sagital y axial de modo tal de obtener una vista lateral total del cráneo de la rata. Las mediciones se realizaron utilizando la proyección de máxima intensidad (MIP), que corresponde a una variación de la imagen de referencia en MPR. Esta herramienta permite la realización del recorte y eliminación de las zonas que se superponen a la mandíbula derecha e izquierda (lado contrario, hueso temporal, cigomático, maxilar, dientes superiores, etc.). De esta manera fue posible obtener un MIP de la mandíbula derecha o izquierda limpia que permitió la clara identificación de las estructuras que se desean localizar (Fig. 1).



Fig. 1. Mandíbula derecha de rata, luego de rectificarla y despejarla de las estructuras superpuestas.

Una vez despejada y rectificada cada mandíbula, se establecieron los siguientes parámetros morfométricos (Fig. 2):

- M1: distancia entre el punto más posterior y superior del cóndilo mandibular y el margen anteroinferior del foramen mentoniano.
- M2: distancia entre el punto más profundo de la incisura sigmoidea y el margen anteroinferior del foramen mentoniano.
- M3: distancia entre el punto más profundo de la incisura mandibular hasta el margen anteroinferior del foramen mentoniano.

- M4: distancia entre el vértice del proceso coronoides y el margen anteroinferior del foramen mentoniano.
- M5: distancia entre el vértice del proceso angular hasta el margen anteroinferior del foramen mentoniano.
- M6: distancia entre el punto más posterior y superior del cóndilo al extremo anterior del hueso alveolar.
- M7: distancia desde el punto posterosuperior del cóndilo a la punta de la corona incisiva.
- M8: distancia entre el punto más profundo de la incisura en el margen inferior de la mandíbula hasta el punto más posterior y superior del cóndilo.
- M9: distancia entre el punto más profundo de la incisura sigmoidea hasta el punto más profundo de la escotadura en el margen inferior de la mandíbula.
- M10: distancia entre el punto más superior del cóndilo hasta la base mandibular, en la proyección perpendicular del plano mandibular.
- M11: o longitud de la corona incisiva; distancia entre el extremo anterior del hueso alveolar hasta el punto en que termina la corona incisiva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. La recolección de los datos se registrará en una planilla Microsoft Office Excel, se realizó un análisis descriptivo de los datos para los que se determinó el promedio y su respectiva desviación estándar, se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, la prueba t para muestras relacionadas o en su defecto prueba de Wilcoxon (dependiendo de la normalidad de los datos). Para el análisis de los datos se usó el programa estadístico IBM SPSS Statistics (versión 23.0). Un valor de $p < 0,05$ fue elegido como umbral para significancia.

RESULTADOS

Mediante la metodología propuesta y con las herramientas del software se logró aislar la mandíbula derecha e izquierda de cada animal y localizar correctamente las estructuras deseadas, tales como: foramen mentoniano, cóndilo mandibular, proceso coronoides, escotadura sigmoidea y escotadura mandibular. Gracias a esto, se pudieron hacer correctamente las primeras 5 mediciones propuestas, que tienen estas estructuras como puntos de referencia. La identificación clara de la escotadura inferior de la mandíbula, límites del hueso alveolar, corona del incisivo central inferior y límites mandibulares, permitió realizar las 6 últimas mediciones. Otra estructura que se pudo identificar son los molares del animal, sin embargo, no se lograron identificar claramente sus márgenes, por lo que no pudieron ser medidos.

En la Tabla I se presentan los promedios (y desviación estándar) de cada medida y el respectivo desglose por lado derecho e izquierdo.

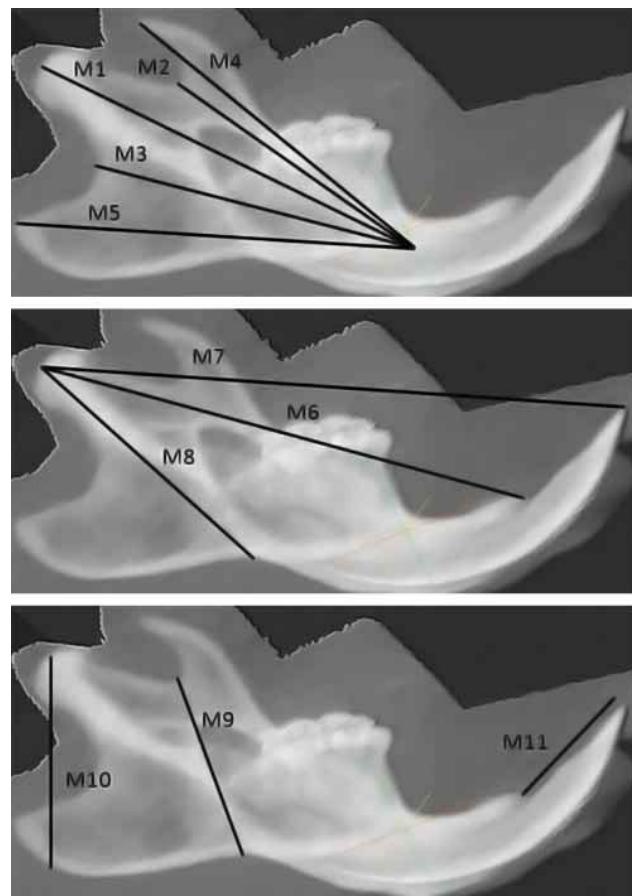


Fig. 2. Mediciones realizadas en la mandíbula derecha de rata, en la imagen MIP en CBCT.

En la comparación de ambos lados, sólo dos medidas presentaron diferencias significativas. La distancia entre el punto más profundo de la escotadura sigmoidea hasta el punto más profundo de la escotadura en el margen inferior de la mandíbula (M9), fue mayor en el lado izquierdo ($10,62 \pm 0,42$ mm) que en el derecho ($10,24 \pm 0,51$ mm) ($p=0,003$). En cuanto a la distancia entre el punto más superior del cóndilo hasta la base mandibular, en la proyección perpendicular del plano mandibular (M10) fue mayor en el lado izquierdo ($11,62 \pm 0,59$ mm) que en el derecho ($11,13 \pm 0,70$ mm) ($p=0,005$).

La longitud de la corona del incisivo inferior fue en promedio $6,51 \pm 0,57$ mm, sin presentar diferencias significativas entre el lado derecho y el izquierdo ($p=0,132$).

De acuerdo a las medidas obtenidas, podemos determinar que la mandíbula de la rata es una estructura alargada, con dimensiones mayores en sentido anteroposterior en comparación con las medidas verticales.

Tabla I. Promedio y desviación estándar (en mm) de cada medida, agrupada y desagrupada por hemimandíbula. Se aplicó la prueba t para muestras relacionadas o prueba de Wilcoxon para comparar los resultados de cada medida según el lado mandibular. Un valor $p<0,05$ se utilizó como umbral de significancia.

Parámetro	Promedio Total	Promedio por hemimandíbula		Valor P
		Derecho	Izquierdo	
M1	20,56 ± 0,78	20,46 ± 0,81	20,66 ± 0,75	0,243
M2	14,39 ± 0,59	14,31 ± 0,66	14,47 ± 0,51	0,212
M3	16,73 ± 0,55	16,68 ± 0,53	16,78 ± 0,57	0,381
M4	17,06 ± 0,86	17,12 ± 0,87	16,99 ± 0,86	0,236
M5	20,33 ± 0,62	20,27 ± 0,70	20,39 ± 0,53	0,361
M6	26,25 ± 0,85	26,20 ± 0,95	26,29 ± 0,75	0,630
M7	30,32 ± 0,97	30,29 ± 1,10	30,33 ± 0,84	0,829
M8	15,15 ± 1,00	14,93 ± 1,02	15,36 ± 0,95	0,079
M9	10,43 ± 0,51	10,24 ± 0,51	10,62 ± 0,42	0,003
M10	11,37 ± 0,69	11,13 ± 0,70	11,62 ± 0,59	0,005
M11	6,51 ± 0,57	6,43 ± 0,68	6,58 ± 0,42	0,132

DISCUSIÓN

Para determinar si un biomaterial desarrollado recientemente cumple con los requisitos de biocompatibilidad, estabilidad mecánica y seguridad (entre otros), debe someterse a rigurosas pruebas tanto *in vitro* como *in vivo*. Para este último propósito, actualmente existe una gran variedad de modelos animales disponibles (Pearce *et al.*, 2007). Debido a su reproducibilidad, gran parte de las investigaciones se han centrado en modelos de roedores, el cual permite una evaluación consistente de procesos como la regeneración ósea en un entorno *in vivo* controlado y de una manera rentable y rápida (Spicer *et al.*, 2012). Los modelos de rata pueden estudiarse a través de diferentes técnicas y dentro de ellas las más utilizadas son la disección y el estudio imanológico por rayos X y técnicas afines (Orset *et al.*, 2014).

Una de las estructuras anatómicas más utilizadas en investigación es la mandíbula de la rata (Dereka *et al.*, 2018). Esta se caracteriza porque la parte derecha e izquierda permanecen separadas, por lo que en la rata hablamos de mandíbula derecha y mandíbula izquierda. Cada mandíbula se compone del cuerpo y rama mandibular. El cuerpo de cada mandíbula tiene tres molares y un gran incisivo. El incisivo y los molares se encuentran separados por un diastema cóncavo. El foramen mentoniano se encuentra ubicado en el extremo posterior del diastema (Maynard & Downes, 2019). La mayoría de las estructuras descritas anteriormente pueden ser fácilmente identificables y medibles en un estudio con CBCT, tal y como fue posible hacerlo en este estudio. Cabe destacar que mediante esta técnica, la inequívoca identificación de los límites de los molares fue difícil de realizar, principalmente debido a la superposición de estructuras. Actualmente y hasta nuestro mejor entendimiento, no existen

estudios que describan de forma acabada la morfometría de la mandíbula de la rata por lo que este estudio constituye un valioso aporte al entendimiento de este modelo para los investigadores de las ciencias biomédicas. El conocimiento de la anatomía de la mandíbula de rata y sus variaciones permite a los investigadores tener referencias adecuadas para los procedimientos que involucren estas estructuras.

Las medidas M1, M2, M3, M4 y M5 que van hacia el foramen mentoniano, pueden ser utilizadas para la localización de este en estudios que requieran aplicar técnicas anestésicas para la realización de intervenciones dentoalveolares o incluso para el estudio del dolor orofacial (Sperry *et al.*, 2018). En tanto, las medidas M1, M6, M7 y M8 que permiten la localización del cóndilo mandibular pueden ser de utilidad en estudios relacionados con el estudio patofisiológico de la ATM (Herring, 2003). Tal es el caso de estudios sobre procesos degenerativos que afectan a articulación como la osteoartritis (Fuentes *et al.*, 2017) o a los tejidos circundantes como la artritis reumatoidea (Wang *et al.*, 2017). Estas medidas pueden resultar especialmente útiles a la hora de establecer y validar los modelos de estudio de dichas patologías. Por otra parte la determinación de las dimensiones anteroposteriores y verticales de la mandíbula de rata, también constituyen referencias importantes para diversos tipos de investigación. Por ejemplo, M9 y M10 pueden ser relevantes para evaluar la altura mandibular y utilizarla como referencia para el estudio del crecimiento óseo (Wang *et al.*, 2018). Por último, M11 puede resultar interesante sobre todo en el caso del testeo biomateriales dentales o en el estudio de procesos fisiopatológicos relacionados con los tejidos dentales (Kimura *et al.*, 2003) o periodontales (Khajuria *et al.*, 2018).

Respecto al estudio morfométrico de la mandíbula de rata, Monje *et al.*, 1994, estudiaron las medidas morfométricas similares a las nuestras en 12 ratas de 50 días de vida. Al realizar una comparativa entre ambos estudios encontramos que en nuestro estudio las medidas M1 ($16,7 \pm 0,3$ vs $20,56 \pm 0,78$ mm), M2 ($11,7 \pm 0,2$ vs $14,39 \pm 0,59$ mm), M3 ($13,4 \pm 0,3$ vs $16,73 \pm 0,55$ mm), M4 ($13,6 \pm 0,4$ vs $17,06 \pm 0,86$ mm), M5 ($16,1 \pm 0,4$ vs $20,33 \pm 0,62$ mm), M6 ($21,5 \pm 0,3$ vs $26,25 \pm 0,85$ mm), M7 ($25,3 \pm 0,4$ vs $30,32 \pm 0,97$ mm) y M9 ($8,3 \pm 0,2$ vs $10,43 \pm 0,51$ mm) fueron en promedio un 19 % mayores. En cuanto a M8 ($11,2 \pm 0,3$ vs $15,15 \pm 1,00$ mm) esta fue un 26 % mayor, mientras que M10 ($9,7 \pm 0,4$ vs $11,37 \pm 0,69$ mm) y M11 ($5,6 \pm 0,2$ vs $6,51 \pm 0,57$ mm) fueron aproximadamente un 14 % mayores. Es lógico suponer que estas diferencias puedan deberse a que nuestra muestra corresponde a ratas adultas (5 a 8 meses de edad) y que las ratas de 50 días aún se encuentran en periodo de crecimiento.

Las únicas medidas que presentaron diferencias significativas por lados fueron M9 y M10. Estas medidas fueron las únicas dimensiones verticales que se analizaron y demuestran una altura mandibular significativamente mayor del lado izquierdo por sobre el lado derecho. Un estudio en humanos realizado por Kumar & Lokanadham (2013), quienes midieron 80 mandíbulas en humanos mediante un mandibulómetro, encontraron que la altura de la rama mandibular es aproximadamente 3 mm más alta en el lado izquierdo que en el lado derecho, infiriendo que esta diferencia puede relacionarse con los hábitos propios de masticación de cada persona, sin embargo se necesita más investigación para fundamentar esta hipótesis. Por otra parte, Direk, *et al.* (2018) no observaron diferencias significativas al analizar la altura de la rama mandibular por lado en humanos. Las diferencias observadas en estos estudios pueden deberse a muchos factores, dentro de los cuales los implementos, la metodología utilizada, el número y tipo de muestra, etc., pueden ser solo algunos de ellos. En este sentido, se hace imposible inferir causas reales sobre estas diferencias, sin embargo es importante tenerlas en consideración para investigaciones futuras.

Otro dato importante a considerar, es que en humanos, se ha demostrado que la altura de la rama mandibular es mayor en hombres que en mujeres, dato que puede ser utilizado para la determinación de sexo en la identificación de restos óseos (Indira *et al.*, 2012). Aún faltan estudios que analicen si estas diferencias se presentan o no en ratas, pero siempre es importante tener conocimiento de las características de la mandíbula humana, debido a la amplia gama de similitudes que esta presenta con la mandíbula de rata (Kim *et al.*, 2018).

CONCLUSION

La mandíbula de la rata es un buen modelo animal debido a su reproducibilidad y bajo costo. La mandíbula derecha e izquierda son similares en sus dimensiones anteroposteriores, pero no así en cuanto a las verticales, aspecto que es importante de tener en consideración al momento de trabajar con este modelo animal. Los datos aportados en este estudio se deben tomar en cuenta para investigaciones futuras que incluyan características morfométricas de la mandíbula de la rata.

AGRADECIMIENTOS A.A. agradece a CONICYT-PFCHA/Magíster Nacional/año 2017 – folio 22171876.

VENEGAS, C.; ARIAS, A.; DIAS, F. J.; GARAY, I.; NAVARRO, P. & FUENTES, R. Características morfométricas de la mandíbula de rata: un estudio radiológico de un modelo experimental animal ampliamente utilizado a través de CBCT. *Int. J. Morphol.*, 40(6):1420-1425, 2022.

SUMMARY: The rat jaw is one of the most interesting anatomical structures in dental science research, due to its similarity to the human jaw. The aim of this study was to morphometrically characterize the mandible of rats by CBCT. The cone beam examination of 20 healthy adult female rats was analyzed. Using the examination software, it was possible to isolate the right and left mandible from the other structures and adequately perform the morphometric measurements of interest. In the comparison of both sides, only two measures presented significant differences. The distance from the deepest point of the sigmoid notch to the deepest point of the notch at the lower margin of the mandible was greater on the left side than on the right. And the distance between the most superior point of the condyle to the mandibular base, in the perpendicular projection of the mandibular plane, was greater on the left side than on the right. According to the measurements obtained, we can determine that the rat jaw is an elongated structure, with larger dimensions in the anteroposterior direction compared to the vertical measurements. Knowledge of the anatomy of the rat mandible and its variations per side allows researchers to have adequate references for studies involving this structure, such as research that requires the application of anesthetic techniques, study of orofacial pain, pathophysiological study of the TMJ, study of bone growth, testing of dental biomaterials or in the study of pathophysiological processes related to dental or periodontal tissues. The rat mandible is a good animal model due to its reproducibility and low cost. The right and left mandible are similar in their anteroposterior dimensions, but not the vertical ones.

KEY WORDS: Rat mandible; Morphometry; Cone-beam computed tomography; Animal model.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bendele, A. M. Animal models of osteoarthritis. *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1(4):363-76, 2001.
- Byrd, K. E. Opto-electronic analyses of masticatory mandibular movements and velocities in the rat. *Arch. Oral Biol.*, 33(3):209-15, 1988.
- Dereka, X.; Calciolari, E.; Donos, N. & Mardas, N. Osseointegration in osteoporotic-like condition: A systematic review of preclinical studies. *J. Periodontal Res.*, 53(6):933-40, 2018.
- Direk, F.; Uysal, I. I.; Kivrak, A. S.; Unver Dogan, N.; Fazliogullari, Z. & Karabulut, A. K. Reevaluation of Mandibular Morphometry According to Age, Gender, and Side. *J. Craniofac. Surg.*, 29(4):1054-9, 2018.
- Fuentes, R.; Veuthey, C.; Arias, A.; Saravia, D. & Ottone, N. E. Injection in temporomandibular joint of rats. Description of technical protocol. *Pol. J. Vet. Sci.*, 20(2):207-11, 2017.
- Herring, S. W. TMJ anatomy and animal models. *J. Musculoskeletal Neuronal. Interact.*, 3(4):391-407, 2003.
- Indira, A. P.; Markande, A. & David, M. P. Mandibular ramus: An indicator for sex determination - A digital radiographic study. *J. Forensic Dent. Sci.*, 4(2):58-62, 2012.
- Khajuria, D. K.; Patil, O. N.; Karasik, D. & Razdan, R. Development and evaluation of novel biodegradable chitosan based metformin intrapocket dental film for the management of periodontitis and alveolar bone loss in a rat model. *Arch. Oral Biol.*, 85:120-9, 2018.
- Kim, H. J.; Park, K. M.; Tak, H. J.; Choi, J. W.; Kang, S. H.; Park, W.; Bertin, H.; Corre, P. & Lee, S. H. Skeletal unit construction of rat mandible based on the masticatory muscle anatomy and double microcomputed tomography. *Anat. Histol. Embryol.*, 47(5):417-27, 2018.
- Kimura, R.; Anan, H.; Matsumoto, A. Noda, D. & Maeda, K. Dental root resorption and repair: histology and histometry during physiological drift of rat molars. *J. Periodontal. Res.*, 38(5):525-32, 2003.
- Klingenberg, C. P.; Mebus, K. & Auffray, J. C. Developmental integration in a complex morphological structure: how distinct are the modules in the mouse mandible? *Evol Dev.*, 5(5):522-31, 2003.
- Kumar, M. P. & Lokanadham, S. Sex determination and morphometric parameters of human mandible. *Int. J. Res. Med. Sci.*, 1:93-6, 2013.
- Lipski, M.; Tomaszevska, I. M.; Lipska, W.; Lis, G. J. & Tomaszevski, K. A. The mandible and its foramen: anatomy, anthropology, embryology and resulting clinical implications. *Folia Morphol. (Warsz.)*, 72(4):285-92, 2013.
- Maynard, R. L. & Downes, N. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Amsterdam, Elsevier, 2019.
- Nishijima, K.; Ohno, T.; Saito, R.; Sumi, Y.; Aoyama, H. & Tanaka, S. Age-dependent changes of the mandible bone throughout the lifespan in female F344/N rat. *J. Anat.*, 233(4):440-6, 2018.
- Orset, E.; Chaffanjon, P. & Bettega, E. Temporomandibular joint model: anatomic and radiologic comparison between rat and human. *Surg. Radiol. Anat.*, 36(2):163-6, 2014.
- Pearce, A. I.; Richards, R. G.; Milz, S.; Schneider, E. & Pearce, S. G. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur. Cell Mater.*, 13:1-10, 2007.
- Sperry, M. M.; Yu, Y. H.; Welch, R. L.; Granquist, E. J. & Winkelstein, B. A. Grading facial expression is a sensitive means to detect grimace differences in orofacial pain in a rat model. *Sci. Rep.*, 8(1):13894, 2018.
- Spicer, P. P.; Kretlow, J. D.; Young, S.; Jansen, J. A.; Kasper, F. K. & Mikos, A. G. Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect. *Nat. Protoc.*, 7(10):1918-29, 2012.
- Suwa, H.; Hirano, M.; Kawarada, K.; Nagayama, M.; Ehara, M.; Muraki, T.; Shisa, H.; Sugiyama, A.; Sugimoto, M.; Hiai, H.; *et al.* Pthlh, a promising cancer modifier gene in rat tongue carcinogenesis. *Oncol. Rep.*, 31(1):3-12, 2014.
- Wang, D. H.; Yang, M. C.; Hsu, W. E.; Hsu, M. L. & Yu, L. M. Response of the temporomandibular joint tissue of rats to rheumatoid arthritis induction methods. *J. Dent. Sci.*, 12(1):83-90, 2017.
- Wang, S.; Ye, L.; Li, M.; Zhan, H.; Ye, R.; Li, Y. & Zhao, Z. Effects of growth hormone and functional appliance on mandibular growth in an adolescent rat model. *Angle Orthod.*, 88(5):624-31, 2018.

Direccion para correspondencia:

Prof. Dr. Ramón Fuentes Fernández
Universidad de La Frontera
Temuco
CHILE

E-mail: ramon.fuentes@ufrontera.cl