

---

## Actualización en ortodoncia y bisfosfonatos: consideraciones clínicas y experimentales

*Pulitano Manisagian GE, Mandalunis PM*  
Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología,  
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 10/02/14  
Aceptado: 25/04/14

---

### RESUMEN

*Los bisfosfonatos son fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades que afectan al metabolismo óseo, principalmente para el tratamiento de la osteoporosis, siendo ésta la principal causa de prescripción médica de los mismos. Actualmente, no se encuentran esclarecidas las posibles complicaciones o riesgos implícitos del tratamiento ortodóntico aplicado a pacientes que reciben o han recibido bisfosfonatos. Dada la demanda actual, con un elevado número de pacientes que se encuentran en la búsqueda de un tratamiento ortodóntico muchos de los cuales son y/o han sido tratados con bisfosfonatos para la osteoporosis, es de relevancia conocer el efecto de la aplicación de fuerzas ortodónticas en un tejido óseo que ha sido tratado con dichas drogas. Por lo antedicho, el objetivo de este trabajo, ha sido realizar una actualización sobre los nuevos conocimientos emergentes de las últimas publicaciones científicas provenientes de trabajos clínicos como así también experimentales que asocien la ortodoncia y los bisfosfonatos. Para ello se realizó una exhaustiva búsqueda de información en la base de datos de Pubmed. La búsqueda obtenida reveló que en los pacientes que reciben y/o han recibido bisfosfonatos y son tratados ortodónticamente se observa una disminución del movimiento dentario, escasa obtención de paralelismo radicular y, en los casos con exodoncias previas aparición de áreas de esclerosis ósea. No fueron descriptos casos en los que se viera asociada la aparición de osteonecrosis de los maxilares. Por su parte, los estudios experimentales, obtuvieron resultados orientados en el mismo sentido, avalando los resultados clínicos.*

*Palabras claves: Fuerzas ortodónticas, metabolismo óseo, bisfosfonatos, movimiento dentario, reabsorción radicular ortodóntica.*

### ABSTRACT

*Bisphosphonates are pharmacological agents that are used to treat diseases affecting bone metabolism, mainly osteoporosis, the latter being the main reason for prescribing these drugs. The possible complications and/or risks entailed in orthodontic treatment of patients taking or who have taken bisphosphonates remain unclear to date. Given the current demand, as shown by the high number of patients seeking orthodontic treatment, many of whom are receiving or have received bisphosphonates for the treatment of osteoporosis, it is relevant to have knowledge of the effect of applying orthodontic forces to bone tissue that has been treated with these drugs. In view of the above, the aim of this work was to provide an update on the knowledge gained from the latest scientific publications of both clinical and experimental research regarding the association between orthodontics and bisphosphonates. For this purpose, a thorough search of the Pubmed database was conducted. The obtained data showed that orthodontically treated patients receiving or having received bisphosphonates exhibited a decrease in tooth movement and poor root parallelism, and those with previous tooth-extractions showed areas of bone sclerosis. There were no cases of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. As regards the experimental studies, similar results were obtained, lending support to the clinical findings*

*Key words: Orthodontic forces, bone metabolism, bisphosphonates, tooth movement, orthodontic root resorption.*

## INTRODUCCIÓN

Los bisfosfonatos conforman un grupo de fármacos comúnmente prescritos en pacientes con enfermedades que afectan el metabolismo óseo. Cuatro décadas de investigación preclínica y clínica avalan su uso terapéutico. Sin embargo, a pesar de los enormes progresos respecto a sus aspectos farmacológicos, la acción de los mismos sobre el tejido óseo aún no se encuentra totalmente dilucidada (Cremers y Papapoulos, 2011). Estos fármacos, actúan principalmente, disminuyendo la reabsorción del tejido óseo, por inhibición de la actividad osteoclástica, generando así una reducción en la remodelación ósea (Almazroo y Woo, 2009; Iglesias-Linares et al., 2010; Knight et al., 2010). Los bisfosfonatos orales son usados principalmente para el tratamiento de la osteoporosis, siendo esta enfermedad la causa de prescripción médica más frecuente de los mismos (Abu-Id et al., 2008; Russell, 2006). La principal célula blanco de los bisfosfonatos es el osteoclasto, a través de cuya inhibición se manifiesta el efecto anticatabólico o resorptivo. Se ha descrito, que además tienen la capacidad de inhibir la apoptosis del osteocito y del osteoblasto, por lo que algunos autores mencionan que tendrían un efecto anabólico (Plotkin et al., 1999; Plotkin et al., 2008).

La avidez de los bisfosfonatos por los frentes de mineralización hace que sean incorporados en la matriz ósea y permanezcan allí hasta el momento de su remodelación. Los bisfosfonatos pueden, por lo tanto, tener una vida media mayor a 10 años (Lotwala et al., 2012). Esto implicaría que el metabolismo óseo de los pacientes que los consumen puede estar afectado por varios años luego de que la terapia farmacológica haya cesado (Iglesias-Linares et al., 2010). Así durante la remodelación ósea los bisfosfonatos latentes adsorbidos en la matriz son liberados por la acción de los osteoclastos, los cuales incorporan al bisfosfonato. Dependiendo del bisfosfonato que se trate, los efectos serán diferentes sobre la célula: los bisfosfonatos pueden ser clasificados en dos grandes grupos, de acuerdo a la presencia de un residuo nitrogenado en su cadena lateral, en nitrogenados o no nitrogenados. Actualmente, los bisfosfonatos más empleados y de mayor potencia son los nitrogenados. Dentro de este grupo, se encuentran los que se mencionarán en este artículo. En la bibliografía actualmente disponible se describe que el mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados se encuentra basado en la intervención de la vía metabólica del mevalonato (Dunford et al., 2001; Van Beek et al., 2002; Van Beek et al., 1999). Dicha vía metabólica esta relacionada con

la estructura del citoesqueleto y el transporte celular, por lo que estas drogas interfieren en la adhesión del osteoclasto al sustrato óseo, impidiendo el sellado periférico. Este fenómeno inhibe entonces la reabsorción ósea al impedir la creación del micro ambiente subyacente al osteoclasto. Por otro lado, está ampliamente descrito en la bibliografía que los bisfosfonatos nitrogenados inducen la apoptosis de los osteoclastos (Ito et al., 1999; Benford et al., 2001), tanto in vivo como in vitro, y la inhibición del reclutamiento de nuevos osteoclastos a partir de sus precursores. Ambos eventos llevan a la reducción del número celular, y por lo tanto de la reabsorción ósea. Contrariamente, otros autores en los últimos años, reportan en trabajos experimentales que los bisfosfonatos inducen a un aumento del número de osteoclastos que son incapaces de llevar a cabo la reabsorción ósea, conservando su efecto antiresorptivo (Marshall et al., 1993; Escudero et al., 2009; Holt et al., 1994).

Alendronato, ibandronato y residronato son bisfosfonatos que se administran oralmente y son usados principalmente para prevenir o tratar la osteoporosis, no obstante son también utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la osteogénesis imperfecta. Pamidronato y ácido zolendrónico son los bisfosfonatos más potentes y se administran en forma intravenosa. Éstos últimos son los de elección para la reducción del dolor óseo, la hipercalcemia asociada a procesos malignos, y complicaciones esqueléticas en pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, pulmón, entre otros tipos de patologías oncológicas (Grant et al., 2008).

Por otra parte, también se ha reportado que los bisfosfonatos poseen propiedades antiangiogénicas. La acumulación de grandes cantidades de estos compuestos en el tejido óseo, inhibe la proliferación endotelial y reduce la formación de capilares sanguíneos (Wood et al., 2002; Fournier et al., 2002). La sobreacumulación de bisfosfonatos en el hueso alveolar podría generar una reducción de las células endoteliales y de la neoformación capilar, estableciendo una condición predisponente al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares, siendo ésta un efecto secundario indeseable de estas drogas (Ruggiero, 2011; Walter et al., 2010). El riesgo o propensión a desarrollarla parece estar condicionado por el tipo de bisfosfonato administrado, la dosis, la duración del tratamiento y su forma de administración

(oral o intravenosa). Pacientes con enfermedades malignas tratados con bisfosfonatos intravenosos, son de alto riesgo a desarrollarla, comparados con pacientes que padecen enfermedades benignas y que son tratados con bisfosfonatos orales. Así lo manifiesta la American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR), la cual ha emitido un documento de consenso al respecto (Khosla et al., 2007). Se ha reportado que, en muchos casos, la osteonecrosis se produce luego de procedimientos odontológicos como exodoncias, así como por enfermedad periodontal preexistente o traumas de la mucosa bucal. Puede también producirse espontáneamente, sin un factor causal aparente (Migliorati et al., 2005).

Hasta la fecha, no se encuentran esclarecidas las posibles complicaciones o los riesgos implícitos/inherentes del tratamiento ortodóntico aplicado a pacientes que reciben o han recibido bisfosfonatos. Aún no existen principios rectores o guías de atención establecidos referidos a la aplicación de fuerzas ortodónticas, en pacientes bajo tratamiento farmacológico con estas drogas.

## OBJETIVO

Por lo antedicho, el objetivo de este trabajo, ha sido realizar una actualización sobre los nuevos conocimientos emergentes vinculados a la aplicación de fuerzas ortodónticas en pacientes tratados con bisfosfonatos, considerando las últimas publicaciones científicas, tanto clínicas como a través del uso de modelos experimentales con animales, realizadas en tal sentido.

Para poder llevar a cabo esta actualización, se realizó una búsqueda y una selección de artículos científicos publicados en la base de datos de Pubmed, empleando como palabras claves los términos: bisfosfonatos, ortodoncia y bisfosfonatos + ortodoncia. Fueron seleccionados aquellos artículos más recientes, tomando como límite un período de 5 años, desde su publicación científica. A través de esta búsqueda, se obtuvo información referida a casos clínicos publicados (reporte de casos/series), como así también la publicación de un artículo basado en un estudio de cohorte retrospectivo respecto al tratamiento ortodóntico en pacientes tratados con bisfosfonatos. Por último, se hará referencia a los aportes científicos actuales basados en estudios experimentales en animales.

## ORTODONCIA Y BISFOSFONATOS

Mientras que en la literatura, la relación entre el uso de los bisfosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares es desde hace años reportada en diferentes

trabajos, la investigación respecto al uso de bisfosfonatos y la información disponible respecto a los posibles riesgos durante el tratamiento ortodóntico en pacientes tratados con estas drogas ha sido en gran parte debida a hallazgos secundarios, y fundamentalmente sostenida por estudios en animales y escasos reportes clínicos (Lotwala et al., 2012).

Actualmente, la población adulta representa más del 20% de los pacientes tratados ortodónticamente (Keim, 2009). Dentro de este grupo se encuentran las mujeres peri y postmenopáusicas, las cuales presentan un riesgo elevado para el desarrollo de osteoporosis, cuadro debido a la disminución en la secreción de estrógenos y al consecuente incremento en la actividad osteoclástica (Keim, 2009). Se calcula que, en Estados Unidos, la cifra de adultos mayores que padecen osteoporosis ascendería a 12 millones, dentro de los cuales el 80% corresponde a población femenina. De esta forma, se estima que este grupo etario de sexo femenino es el principal destinatario de las prescripciones de bisfosfonatos emitidas solamente en 2007 (Knight et al., 2010).

A pesar de que la American Dental Association ha lanzado una guía odontológica actualizando los lineamientos de atención para aquellos especialistas que se encuentren tratando pacientes que recibieron terapia con bisfosfonatos orales, los protocolos específicos para ortodoncia son escasos (Edwards et al., 2008; Hellstein et al., 2011). Como resultado de esta falta de información y de los potenciales riesgos involucrados, muchos ortodontistas presentan cierta resistencia al tratamiento de pacientes que reciben o han recibido bisfosfonatos.

Dada la demanda actual, con un elevado número de mujeres en edad menopáusica y postmenopáusica que se encuentran en la búsqueda de un tratamiento ortodóntico, muchas de las cuales son y/o han sido tratadas con bisfosfonatos para la osteoporosis, es muy importante investigar sobre los resultados de la aplicación de fuerzas ortodónticas en sus maxilares, como así también posibles riesgos de osteonecrosis.

## Reportes clínicos

A continuación describiremos los artículos hallados, en los que se describe la aplicación clínica de fuerzas ortodónticas en pacientes tratados con bisfosfonatos. Haremos un resumen de cada uno de ellos, ordenándolos por fecha de publicación más reciente:

Un artículo clínico publicado en el año 2012, describe un estudio de cohorte retrospectivo realizado

con mujeres mayores de 50 años (Lotwala et al., 2012). Un grupo de ortodontistas americanos fueron invitados a realizar revisiones de casos de sus propios pacientes. La muestra seleccionada incluyó 113 pacientes, divididas en dos grupos: 1 grupo conformado por 20 pacientes, las cuales recibían terapia con bisfosfonatos (alendronato, ibandronato y ácido zolendrónico). El segundo grupo incluyó 93 pacientes, las cuales no habían recibido tratamiento farmacológico con bisfosfonatos. Como conclusión, las pacientes que habían recibido y/o recibían bisfosfonatos, que fueron tratadas ortodónticamente con exodoncias y cierre de espacios interdentarios, requirieron tratamientos de ortodoncia mucho más prolongados y presentaron mayor propensión al cierre incompleto de espacios interdentarios, junto con escaso logro de paralelismo radicular al fin del tratamiento. No fue descripto ningún caso de osteonecrosis maxilar. Ambos grupos obtuvieron una discrepancia menor a 1 mm en el alineamiento de los incisivos.

Un reporte realizado en el 2009 (Zahrowski, 2009), describe casos clínicos de pacientes medicados con bisfosfonatos, que recibieron tratamiento ortodóntico. De los casos descriptos el más relevante es el de una paciente de 60 años de edad, tratada sistémicamente con alendronato para la osteoporosis (18 meses antes de iniciar la ortodoncia). Se produjo hueso esclerótico alrededor de los dientes ortodónticamente tratados, con un espacio periodontal aumentado. El tratamiento con alendronato fue detenido luego de tres años y medio, y el tratamiento ortodóntico se detuvo después de 4 años y medio, debido a la disminución del movimiento dentario y temor a la aparición de osteonecrosis. No se observaron signos de reabsorción radicular. Otra publicación que describe el empleo de alendronato sistémico y la aplicación de ortodoncia pertenece a Rinchuse (Rinchuse et al., 2007), la cual reporta el caso clínico de una paciente de 35 años con enfermedad de Adison, que tomaba dicha droga para controlar la osteoporosis e inició luego el tratamiento de ortodoncia. Para este último, se le realizaron exodoncias. Se experimentó una gran dificultad para cerrar los espacios interdentarios y paralelizar las raíces de las piezas dentarias involucradas en dicho cierre. En coincidencia con el caso anterior, también se observaron áreas radiopacas, con líneas escleróticas alrededor de las raíces de los dientes posteriores a las áreas de exodoncia. El tratamiento con bisfosfonatos fue suspendido unos meses antes de finalizar la ortodoncia, mientras que el tratamiento ortodóntico fue también suspendido más tarde, luego de obtener

resultados aceptables. Por otra parte, no pudo obtenerse paralelismo en los ejes radiculares en las áreas de extracción dentaria.

En el mismo año, Vitral (Vitral et al., 2009), describe un caso clínico de una paciente, de 68 años de edad, tratada con ibandronato para la osteoporosis. Se le había efectuado una elevación del seno maxilar derecho, realizada con hueso particulado autólogo. Los dientes fueron ortodónticamente alineados y se colocaron implantes dentales en la zona posterior del maxilar derecho, que se encontraba desdentada. En este caso, no hubo complicaciones asociadas a la droga durante el tratamiento de ortodoncia.

Por otra parte, Krieger (Krieger et al., 2013), han elaborado una revisión respecto al uso de bisfosfonatos y la aplicación clínica de fuerzas ortodónticas. Manifiestan que es posible realizar el tratamiento ortodóntico, en pacientes tratados con bisfosfonatos, especialmente en aquellos de bajo riesgo, entendidos como tales, los que reciben bajas dosis de estos fármacos, por períodos cortos de tiempo. Señalan también, que los resultados de la ortodoncia se tornan impredecibles, fundamentalmente en el caso de pacientes de alto riesgo, en los cuales, la realización de exodoncias, de ser necesarias, quedarán sujetas a un análisis profundo de su metabolismo óseo.

### Reportes experimentales en animales

El presente trabajo también incluye información reciente respecto a la aplicación de fuerzas ortodónticas en modelos experimentales con animales, tratados con bisfosfonatos. Como ya hemos mencionado, los bisfosfonatos son y han sido las drogas más prescritas para los pacientes osteoporóticos y sus efectos sobre el movimiento dentario ortodóntico también han sido estudiados experimentalmente.

Zhao (Zhao et al., 2013) han publicado recientemente un estudio sobre el efecto del pamidronato e ibandronato sobre la reabsorción radicular en un modelo experimental de ortodoncia en ratas. Hallaron que el número de cementoclastos, la expresión de factor de diferenciación de osteoclastos y el índice de reabsorción radicular fueron significativamente menores en los grupos tratados con bisfosfonatos, en relación con el grupo control. Concluyeron que ambos bisfosfonatos podrían inhibir la reabsorción radicular Kaipatur (Kaipatur et al., 2013), empleando también un modelo de ortodoncia en rata, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la administración de alendronato sobre el hueso alveolar. Se consideró el empleo de dicha droga

concomitante al tratamiento ortodóntico, y por otra parte, el uso de la misma tres meses antes de la ortodoncia, interrumpiendo dicha medicación antes de la aplicación de la ortodoncia. Ambos grupos tratados con bisfosfonatos presentaron un movimiento dentario reducido en comparación con sus respectivos controles, con tendencia a una reducción más severa en los grupos tratados con alendronato administrado en forma previa a la ortodoncia. Otro grupo de investigación integrado por Fujimura (Fujimura et al., 2009), estudiaron la influencia de la administración del mismo bisfosfonato (alendronato) pero en forma local, sobre el movimiento dentario ortodóntico y la reabsorción radicular en ratones. Se observó que los bisfosfonatos redujeron la aparición de osteoclastos inducida por la aplicación de fuerzas ortodónticas, tras lo cual disminuyó el movimiento dentario. Estas drogas redujeron, además, la reabsorción radicular asociada al movimiento dentario ortodóntico.

## CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta la bibliografía recientemente publicada, en cuanto a la aplicación de fuerzas ortodónticas en pacientes tratados con bisfosfonatos, se observó una disminución del movimiento dentario ortodóntico, escasa obtención de paralelismo radicular y aparición de áreas de esclerosis en relación a las zonas de exodoncias previas, posteriormente sometidas a ortodoncia. No fueron descriptos casos en los que se viera asociada la aparición de osteonecrosis de los maxilares. Por su parte, los estudios experimentales, obtuvieron resultados orientados en el mismo sentido, avalando los resultados clínicos. Consideramos que es necesario realizar una mayor cantidad de estudios, tanto clínicos como experimentales, que proporcionen mayor información para orientar la confección de una guía de recomendaciones a seguir en el tratamiento ortodóntico de pacientes medicados con estas drogas.

## BIBLIOGRAFÍA

Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. Bis-phosphy jaws—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36:95-103.

Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. A review. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:864-75.

Benford HL, Mc Gowan WA, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced Caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28:465-73.

Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49:42-9.

Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships of farnesyl diphosphonate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:235-42.

Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008; 139:1674-7.

Escudero ND, Lacave M, Ubios AM, Mandalunis PM. Effect of monosodium olpadronate on osteoclasts and megakaryocytes: an in vivo study. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009; 9:109-20.

Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Columbel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62:6538-44.

Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kobara H, Morita Y, Yoshida N. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009; 31:572-77.

Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:223-30.

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen P, Kalmar J, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142:1243-51.

Holt L, Marshall MJ, Davie MW. Pamidronate stimulates recruitment and decreases longevity of osteoclast nuclei in mice. *Semin Arthritis Reum* 1994; 23:263-264.

- Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: systematic review. *J Dent* 2010; 38:603-11.
- Ito M, Amizuka N, Nakahima T, Ozawa H. Ultrastructural and citochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. *Bone* 1999; 25:447-52.
- Kaipatur N, Wu Y, Adeeb S, Stevenson T, Major P, Doschak M. Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: A pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013; 144:557-67.
- Keim RG, Gottlieb EL, Nelson AH, Vogels DS 3rd. Orthodontic practice study, part I: Trends. *J Clin Orthod* 2009; 43:625-34.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.
- Knight RJ, Reddy C, Rtsbiladze MA, Lvoff G, Scherring D, Marucci D. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: tip of the iceberg. *J Craniofac Surg* 2010; 21:25-32.
- Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H.: Current state of orthodontic patients under Bisphosphonate therapy. *Head Face Med* 2013; 4: 9-10.
- Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang G. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012; 142:625-34.
- Marshall MJ, Holt L, Davie MWJ. Osteoclast recruitment in mice is stimulated by (3- amino 1- hydroxypropylidene)-1, 1 bisphosphonate. *Calcif Tissue Int* 1993; 8:45-50.
- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104:83-93.
- Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *Bone Miner Res* 2008; 23:1712-21.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104:1363-74.
- Rinchuse DJ1, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131:321-6.
- Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1218:38-46.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068:367-401.
- Van Beek E, Lowik C, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002; 30:64-70.
- Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-11.
- Vitral RW, da Silva Campos MJ, de Andrade Vitral JC, Santiago RC, Fraga MR: Orthodontic distalization with rigid plate fixation for anchorage after bone grafting and maxillary sinus lifting. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136:109-14.
- Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W: Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 2010; 8:11.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *Journal Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:1055-61.
- Zabrowski J. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135:361-74.
- Zhao S, Wang X, Liu W, Dong R, Li J, Zhang J. Effect of pamidronate and ibandronate on orthodontic root resorption in rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2013; 48:523-8.

Dirección para correspondencia:  
Gisela Estefanía Pulitano Manisagian  
Cátedra de Histología y Embriología,  
Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.  
Marcelo T. de Alvear 2142, 1ºA, (C1122AAH) CABA.  
E-mail: giselapulitano@gmail.com