



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO**

Facultad de Estomatología

TESINA:

**Alendronato en ortodoncia como método de
anclaje e inhibidor de la resorción ósea**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON OPCIÓN TERMINAL EN
ORTODONCIA

PRESENTA:

**CHAN CASTILLO BIVIAN ALEXANDRO
MAT: 215450003**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. JULIA FLORES TOCHIHUITL
ID:100228022**

ASESOR DISCIPLINARIO

**DRA. ESTELA DEL CARMEN VELASCO LEÓN ID:
100225455**

MAYO DE 2017

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero que nada a Dios por permitirme la experiencia de la maestría en Puebla en una Universidad que me ha permitido conocer, viajar aprender tanto dentro como fuera del aula, a ti mi apoyo principal y mi motor de vida Evelyn que has estado incondicionalmente siempre, que la distancia fue un reto que logramos superar con paciencia y amor. A mis padres pero sobre todo a mi madre que fue el pilar de mi educación y mi soporte a la distancia y en mis momentos mas difíciles, a cada uno de mis maestros, al Dr. Chema Q.E.P.D. que nos enseñó del pasado para no cometer errores en el futuro y con lo nuevo al Dr. Farid que además de impulsarnos a investigar y mostrarnos la luz, nos regaló su amistad y mucha sabiduría, a la Dra. Julia Flores por su dedicación y apoyo en la realización de la tesina, a la Dra. Carmen que con su paciencia fue corrigiendo tanto en la clínica como en esta tesina todas mis dudas, a mis amigos de posgrado, que son ahora como parte de mi familia Manuel, Gaspar, Jorge y Larisa y también aquellos que estuvieron detrás de mi impulsándome en cada momento y me alentaron a no detenerme: mi tía Tere, Mayu, mis suegros.

ÍNDICE	
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO I	
Anclaje en ortodoncia	6
CAPÍTULO II	
Anclaje farmacológico y el remodelado óseo	9
CAPÍTULO III	
Los bifosfonatos usados en ortodoncia como anclaje farmacológico	12
CAPÍTULO IV	
Alendronato como anclaje farmacológico	19
Alendronato aplicado vía tópica	22
CAPÍTULO V	
Discusión	25
Conclusión	26
BIBLIOGRAFÍA	27

ÍNDICE DE TABLAS Y ESQUEMAS

Esquema I.....	7
Tabla I.....	8
Tabla 2	13
Tabla 3	16
Figura 1.....	12
Figura 2.....	20
Figura 3.....	.21

RESUMEN

Los movimientos dentales ortodóncicos se basan en la remodelación ósea que se produce después de la aplicación de fuerzas mecánicas. En la actualidad, a pesar de la eficacia de las técnicas ortodóncicas, hay una serie de circunstancias en las que la eficacia del tratamiento podría mejorarse modulando la actividad de los osteoclastos y, por tanto, la resorción ósea.

Los bifosfonatos como el alendronato afecta el metabolismo óseo, y se dice que tiene una influencia en el tratamiento de ortodoncia y el movimiento dental, ya que al inhibir a los osteoclastos evita que el diente se mueva, y este a su vez tenga menor reabsorción radicular

Es muy importante tener en cuenta este medicamento en la población ortodóncica ya que por sus principios activos, también se puede utilizar o como una alternativa mas de anclaje en pacientes que requieran de esta opción, pues es mas cómoda para el paciente y no requiere de aparatología que sea estorbosa .

INTRODUCCIÓN

El anclaje dental en la ortodoncia se define como la resistencia al movimiento que presentan los dientes ante la aplicación de una fuerza, ésta fuerza puede causar movimientos no deseados. Si estos movimientos dentales, que por lo general se acompañan de la resorción del hueso alveolar, pudieran prevenirse, por ejemplo, con bloqueadores de la resorción ósea, se requeriría de un sistema de fuerzas de ortodoncia menos complejo y menos extenso de retención (1).

El control del anclaje durante el tratamiento con ortodoncia es un factor muy importante que interfiere en el resultado final. En todo sistema de movimiento dental ortodóncico hay un área de acción que involucra el movimiento dental a elaborar, y un área de reacción o anclaje, el cual es utilizado para apoyar y permitir la ejecución del movimiento dental del área de acción (2,3).

Los bifosfonatos (BF) son medicamentos que en la actualidad se utilizan para la prevención y terapia de la osteoporosis y osteopenia, ya que son una clase sintética de análogos de pirofosfato que son inhibidores potentes de la resorción ósea y cuya acción es la de inhibir la actividad osteoclástica, por lo tanto disminuyen el remodelado óseo (4–7). Los BF influyen en el tratamiento de ortodoncia y el movimiento dental, ya que al inhibir a los osteoclastos evitan que el diente se mueva, y a su vez, que tenga mayor reabsorción radicular(8,9).

Es muy importante tener en cuenta que éstos medicamentos en la población ortodóncica también se pueden utilizar como una alternativa más de anclaje en pacientes que requieran de ésta opción, pues sería más cómoda para ellos y no requerirían de aparatología estorbosa (10).

Por lo tanto, ésta investigación recabó información acerca del alendronato (bifosfonato) como una alternativa farmacológica de anclaje ortodóncico, considerando las ventajas y limitaciones de su uso cuando se administra localmente por vía tópica, con la finalidad de evitar así los inconvenientes sistémicos que, generalmente se producen al tomar bifosfonatos por vía enteral y parenteral; y favorecer su biodisponibilidad únicamente en el área de los dientes que se pretenden anclar sin tener movimientos indeseados y resorción radicular.

CAPÍTULO I

Anclaje en ortodoncia

Los movimientos dentales ortodóncicos se basan en la remodelación ósea que se produce después de la aplicación de fuerzas mecánicas. En la actualidad, a pesar de la eficacia de las técnicas ortodóncicas, hay una serie de circunstancias en las que la eficacia del tratamiento podría mejorarse modulando la actividad de los osteoclastos y, por tanto, la resorción ósea (11).

En la ortodoncia el anclaje es un tema fundamental y un elemento muy importante al momento de decidir el plan de tratamiento de cada paciente, de no considerarse, podría retrasarlo y ser menos efectivo, además de causar movimientos indeseados y/o resorciones radiculares (1,2,12,13). El anclaje dental, se define como la resistencia al movimiento que presentan los dientes ante la aplicación de una fuerza, esta fuerza puede causar movimientos no deseados, por lo que su control en el tratamiento de ortodoncia debe de ser cuidadoso. En todo sistema de movimiento dental ortodóncico existe una área de acción, el cual involucra el movimiento dental a elaborar, y un área de reacción o anclaje, el cual es utilizado para apoyar y permitir la ejecución del movimiento dental del área de acción (2,3).

El anclaje se puede clasificar en:

Anclaje extraoral: Necesita la cooperación del paciente para mover un diente o un grupo de dientes y se apoya en cualquier zona que no sean las arcadas dentarias y se subdivide en:

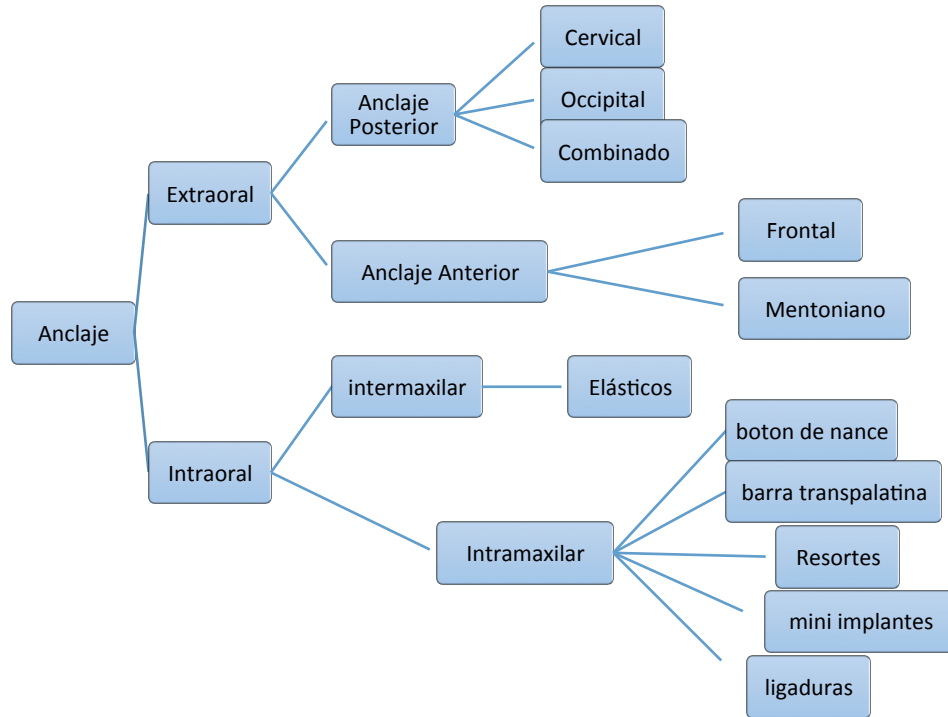
Anclaje posterior: cervical, occipital o parietal

Anclaje anterior: frontal o mentoniano (14).

Anclaje intraoral: Es fijo y no en todos los aparatos requiere cooperación del paciente, como el botón de nance, barra transpalatina, miniimplantes, ligaduras entre otros (15). Este anclaje se divide en:

El anclaje intramaxilar es aquel movimiento de un diente apoyado de otro diente en la misma arcada: Es el más frecuente.

Anclaje intermaxilar: es el movimiento de los dientes de una arcada apoyándose de otra arcada (14). ver cuadro 1.



Esquema 1.- Clasificación de los tipos anclajes utilizados comúnmente en ortodoncia.

Preparar el anclaje es una de las dificultades que se presenta al momento de realizar el plan de tratamiento, se requiere de su uso en el momento adecuado y que sea lo más confiable posible para evitar movimientos inadecuados, reduciendo así los tiempos de tratamiento, siendo más eficaces al momento de realizar la biomecánica pertinente en cada paciente. Los inconvenientes más comunes son cuando se utilizan aquellos aparatos que debido a su tamaño son incómodos para el paciente, provocando que éste opte por otras alternativas que no tendrán la misma eficacia (6,16–18).

En la tabla No. 1 se muestran las principales diferencias entre el anclaje con aparatología y el farmacológico.

Características	Anclaje Convencional	Aparatología	Anclaje farmacológico
Aditamentos	Bandas, Tornillos, Ligas, Resortes, Alambres, Ganchos, Acrílicos, Aparatos extraorales,	Botón de nance Arco transpalatino Arco lingual Lip bumper Arco facial (head gear) Mini implantes	No necesita
Tiempo de elaboración	Necesario dependiendo del aparato	La mayoría de los aparatos extraorales	-
Cooperación del paciente	Necesario	-Elásticos intermaxilares -Arco Extraroal	-
Tiempo en el sillón	Prolongado, dependiendo de la habilidad del clínico y del ajuste del aparato		Menor tiempo
Adiestramiento/ conocimiento	Necesario conocimiento de estructuras anatómicas	-Mini implantes	Sin entrenamiento previo
Seguimiento	Necesario		Necesario
Activaciones	Constantes	-Ligaduras -Elásticos -Mini implantes	-
Ulceraciones	Frecuentes		-
Lesiones periodontales	Frecuentes al utilizar bandas en molares.	-Head gear -Arco transpalatino -Arco lingual -Botón de Nance	-
Verificación de aplicación	Necesario	-Mini Implantes	-

Tabla 1. Ventajas del anclaje farmacológico en comparación con el anclaje con aparatología.

CAPÍTULO II

Anclaje farmacológico y el Remodelado óseo

El anclaje farmacológico es una alternativa para incrementar la resistencia al movimiento dental, ya sea disminuyendo o deteniendo este movimiento que puede generarse por fuerzas ortodóncicas. Este anclaje puede estar dado por fármacos y dependerá de la vía de administración y dosis, así como de la duración del tratamiento. Con el tiempo se han estudiado fármacos que han sido capaces de alterar dicho ciclo de movimiento del diente influyendo en la remodelación ósea asociada, ya sea a través de la interacción con la inflamación o directamente con la inhibición del recambio óseo, incluso está relacionada con la interacción hormonal como se muestra en modelos experimentales realizados en ratas Sprague Dawley (19).

Se han utilizado varios fármacos que modifican la función de los osteoclastos en los movimientos dentales ortodóncicos (MDO), tales como BP, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y otras moléculas como antihistamínicos, corticoesteroides, estrógenos y reguladores del calcio, que pueden afectar el movimiento dental ortodóncico ya sea estimulándolo, inhibiéndolo o retrasándolo (20,21).

Por otro lado, investigaciones recientes sugieren que los moduladores biológicos de la remodelación ósea como el receptor activador de factor nuclear kB (RANK), que se encuentra en el organismo y es una proteína que al unirse con el Ligando del receptor activador de factor nuclear kB (RANKL) desencadenan la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros facilitando la resorción ósea y la osteoprotegerina (OPG) que tiene una actividad protectora debido a su receptor señuelo de RANKL evita ésta unión inhibiendo dicha diferenciación, creando un balance y una regulación de la aposición y reabsorción ósea que puede modificarse cuando los BF inhiben a los osteoclastos, el conocimiento anterior podría ser utilizado para abordar estos problemas, proporcionando así nuevos enfoques adicionales al tratamiento ortodóncico (18,19,22).

En ocasiones existen pacientes más sensibles a los cambios de presión en el movimiento ortodóncico por lo que suelen utilizar los AINES, éstos son utilizados para controlar las molestias, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa (COX) y con ello la síntesis de las prostaglandinas. Esto a su vez puede afectar el mecanismo del movimiento dental evitando la inflamación, dando como resultado una inhibición del remodelado óseo (23). Sin embargo Arias y cols. en 2006

encontraron que el ibuprofeno y la aspirina redujeron el número de lagunas de resorción y osteoclastos en la zona de presión de los dientes movidos con ortodoncia, caso contrario el del acetaminofén que no redujo el número de lagunas ni de osteoclastos en esas áreas. El movimiento dental durante los 10 días de estudio en ratas fue más lento en el grupo de aspirina e ibuprofeno que en el grupo control y de Acetaminofén (24). Salmassian y cols. en 2009 concluyen que el acetaminofén e ibuprofeno son igualmente eficaces en la reducción de molestias luego de colocar la aparatología ortodóncica y que el acetaminofén a diferencia de los AINES, está inactivo como agente antiinflamatorio en los tejidos periféricos y no impide la síntesis de prostaglandinas y del movimiento del diente, por lo que podrían generar un anclaje farmacológico y un retraso del movimiento dental (25).

Otros fármacos que se han observado con este comportamiento son los corticosteroides como la cortisona, que se ha utilizado como tratamiento agudo y crónico en ratas, se registró la cantidad de lagunas con o sin cementoclastos, el grupo de tratamiento agudo presentó más recesión a nivel mesiocoronal en comparación con los otros grupos. La evidencia indica que el efecto principal del corticosteroide sobre el tejido óseo es la inhibición directa de la función osteoblástica y por lo tanto la disminución de formación ósea total. Ésta última se debe a niveles elevados de parathormona (PTH) causados por la inhibición de la absorción intestinal de calcio. Los corticosteroides aumentan la velocidad de movimiento de los dientes, y como la nueva formación ósea puede ser difícil en un paciente tratado, disminuyen la estabilidad del movimiento dental y la estabilidad del tratamiento ortodóncico en general, ya que a largo plazo ocasionan osteoporosis y el hueso se va volviendo más delgado, por lo tanto las corticales van impidiendo el movimiento del diente (19,26).

Existe otro grupo de mediadores, como son los estrógenos que, pueden generar anclaje dental o retraso de movimiento y en el que el género femenino está más propenso a tener éste tipo de fenómenos. Los estrógenos, son considerados la hormona más importante que afecta el metabolismo óseo en las mujeres. Éstos inhiben la producción de citoquinas al inhibir la Interleucina 1 (IL-1), producida por monocitos, macrófagos y algunas células especializadas, que son importantes para la respuesta inflamatoria, e Interleucina 6 (IL-6) y Ciclooxygenasa 2 (COX-2). Estos fármacos influyen en la respuesta inflamatoria después de la aplicación de la fuerza, reduciendo el ritmo de movimiento de los dientes y la remodelación ósea. Estas citoquinas están implicadas en la reabsorción ósea mediante la estimulación de la formación y reabsorción de osteoclastos. Los estrógenos estimulan la actividad de los osteoblastos que forman el hueso. Está

demostrado que los estrógenos disminuyen la velocidad del movimiento dental (19,20,27).

Olyae y cols. en 2013 explicaron cómo las píldoras de anticonceptivos orales son una asociación de estrógenos sintéticos (por lo general etinilestradiol) y un progestágeno que afectan el metabolismo óseo, reduciendo el recambio óseo en un estudio realizado en 48 ratas Wistar. Asimismo en otro estudio reciente realizado con la misma cepa en un ambiente controlado demostró que, dos semanas de terapia con anticonceptivos orales de baja dosis reducen rápidamente los marcadores de reabsorción ósea y formación ósea evitando el movimiento dental (20,28).

Medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de enfermedades óseas, tales como osteoporosis, enfermedad de Paget o metástasis óseas, como los BF y OPG limitan la pérdida de hueso mediante la inhibición de la actividad osteoclástica (17,29). OPG-fc es una proteína soluble producida por los osteoclastos, e inhibe el RANKL, al evitar su unión con el RANKL y por sus siglas Fc significan fracción cristalizable y actúa inhibiendo la IgG1(30).

Capítulo III

Los bifosfonatos (BF) usados en ortodoncia como anclaje farmacológico

Los BF son drogas que se desarrollan como análogos de los pirofosfatos del hueso, que provocan la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos y además aumentan la densidad ósea. Tienen una estructura química característica P-C-P, que le permite adherirse a los cristales de hidroxiapatita. Uno de los BF más utilizados es el Alendronato, que al unirse a las sales de calcio, bloquea la diferenciación de fosfato de calcio en hidroxiapatita, y por lo tanto inhibe la formación, agregación y disolución de los cristales del hueso (31).

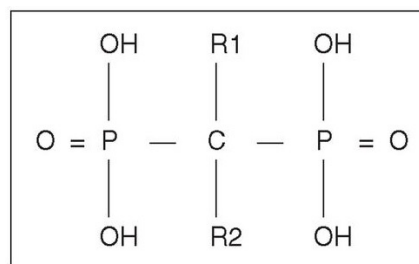


Figura 1. Estructura del bifosfonato

Desde el punto de vista farmacológico, los BF son compuestos que se caracterizan por una baja absorción intestinal (1%-5% de la dosis), pero con gran captación y retención a nivel óseo. Se estima que aproximadamente el 80% es eliminado por el riñón y el 20% captado por el hueso. Su vida media plasmática es de sólo una hora, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años (32). Son eliminados sin que se altere su estructura. Esto se debe principalmente a sus cadenas R1 y R2, que hace a la molécula muy resistente a la hidrólisis enzimática (17,33-35).

Los BF, se clasifican en dos tipos: nitrogenados y no nitrogenados. Actúan a través de diferentes vías, pero ambos cumplen el mismo objetivo: inhibir la resorción ósea, aunque su eficacia difiere considerablemente (36).

Entre los primeros BF observados para el anclaje farmacológico está el compuesto 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBuBP) que fue estudiado por Igarashi en 1994, en ratas macho de la cepa Wistar, observó que el movimiento dental ortodóncico puede ser inhibido por la administración sistémica y tópica durante un período experimental de 21 días. Tanto el anclaje como los efectos remanentes fueron dependientes de la dosis. Se encontró que la dosis más alta de bifosfonato hidroxibutilideno 1-1 (AHBuBP) de 0.5 mg/kg de peso, administrado vía subcutánea mostró que los dientes no parecen moverse mucho

más allá de las dimensiones del ligamento periodontal (6), ya que el tejido hialinizado, que apareció dentro de los 3 días después de la iniciación de la fuerza de ortodoncia, se mantuvo en las mismas condiciones después de 21 días (2).

Bisfosfonato	Vía de administración	Nitrogenado	Potencia
Etidronato	Oral	No	1
Clodronato	Oral	No	10
Tiludronato	Oral	No	50
Alendronato	Oral	Sí	1.000
Risedronato	Oral	Sí	1.000
Ibandronato	Oral / I.V.	Sí	1.000
Pamidronato	I.V.	Sí	1.000-5.000
Zoledronato	I.V.	Sí	10.000

Tabla 2. de clasificación de bifosfonatos, sus vías de administración y sus potencias. Tomada de Cardona y cols (37).

Otra investigación realizada en ratas Wistar por Igarashi fue donde probó risendronato en forma tópica. Uno de sus principales hallazgos fue que la administración del risedronato inyectado en el subperiostio del área experimental con una dosis de $50\mu\text{g}$ de Risendronato no inhibió la tasa de aposición de cemento (cementoide) en las lagunas de resorción radicular durante la reparación. Estos resultados sugieren que la inhibición de la reabsorción de la raíz por el risedronato no es secundaria a la inhibición del movimiento de los dientes por el fármaco, sino que es causada por la función deteriorada de los odontoclastos (8).

Asimismo, Wang y cols. en el 2007, reportan que el alendronato oral en pacientes en dosis de 10mg por día o 70mg por semana para el tratamiento de la osteoporosis, inhibe la actividad osteoclástica y disminuye el movimiento dental ortodóncico (MDO), en la presentación de dos casos clínicos. Esta afirmación corresponde con el trabajo de Rinchuse y cols., quienes también en el 2007, reportaron dos casos de pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos, uno de 35 años con toma de alendronato 70mg/semana y el otro de 77 años con ácido zoledrónico intravenoso 500mg/mes, en donde ambos mostraron una marcada disminución del MDO; ya que a pesar de realizar doblesces o recementado de brackets para cerrar espacios de exodoncias, los dientes no se movieron en masa porque no se produjo el remodelado óseo normal (38,39).

Putranto en 2008 utilizó ratas Sprague Dawley expuestos al movimiento

dental, encontró que el uso de etidronato y alendronato en dosis de 1mg y 2.5mg por kg de peso, vía subperióstica, ejercen función sobre, osteoclastos y células ligamento periodontal (PDL) al inhibir la reabsorción radicular y formación de odontoclastos al mediar la interleukina-1y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (40).

En el campo de la implantología y periodoncia a través de estudios clínicos y radiográficos en ratas Wistar con dosis de 0.1mg de ácido zoledrónico administrado vía subcutánea se ha encontrado que aumentan la formación de hueso alrededor de los implantes dentales y aumentan notablemente la densidad mineral ósea en el tratamiento de defectos periodontales por lo que al inhibir la remodelación ósea ayudan a la creación de hueso nuevo (41).

Jabbour y cols. en 2014 reportaron que el uso del ácido zoledrónico 0.13mg/kg/semana intraperitoneal puede aumentar el control del anclaje, ya que produce una disminución en la recidiva del movimiento dental ortodóncico que atribuyeron al efecto inhibitorio de la función resortiva de los osteoclastos por parte del ácido zoledrónico; asimismo al reducir el número de osteoclastos en las zonas de presión del hueso alveolar disminuyen el movimiento dentario y de ésta manera puede ser una posibilidad farmacológica para el ortodoncista en su planificación de anclaje (5,42–44).

Venkataramana en 2012 demostró que el uso de pamidronato en conejos con dosis de 2.5 mg intravenoso inhibió el efecto de mesialización del molar y Firat en 2011 a través de una inyección subcutánea en ratas con dosis de 0.1mg/ kg de peso de ácido zoledrónico observó la mejora del volumen óseo, la cantidad de mineral óseo y densidad también encontró aumento de la fuerza del hueso regenerado, y la disminución de la tasa de osteoporosis en el hueso adyacente a la fijación en pacientes con distracción ósea en huesos largos, así como en paladares y distracciones mandibulares, Pampu y cols. En 2008 llegaron a la misma conclusión a través de experimentos realizados en conejos con la misma dosis vía intravenosa (41,45–48).

Kaipatur y cols. en 2013 demostraron por primera vez, el impacto de la decorticación alveolar selectiva con aplicación previa de alendronato subcutáneo en ratas Sprague Dawley con dosis de 0.015mg/kg, en el hueso alveolar durante el movimiento del diente. Encontraron que a las 4 y 8 semanas, el movimiento dental fue del 6%, el cual no fue significativo, demostrando que la cirugía de decorticación aunada con los bifosfonatos no aumentó ni la velocidad ni la cantidad de movimiento dental en ratas comparado con aquellos que no usaron BF, por lo que se demostró que el alendronato en el hueso alveolar inhibe el

movimiento dentario (16,49).

Se ha encontrado que el ácido zoledrónico en dosis de 0.1mg/kg de peso estimula la formación ósea y la disminución de la recidiva después de la expansión en suturas sagitales en ratas Wistar. Ésta expansión maxilar se utiliza para corregir las discrepancias transversales entre el maxilar y la mandíbula. Estos hallazgos sugieren que el ácido zoledrónico administrado por vía sistémica en dosis únicas puede estimular la producción inicial del hueso y disminuir la proporción de recidivas en un período a corto plazo en ratas. Esto sugiere la posibilidad de retención asistida farmacéuticamente para mantener el resultado de la expansión sutural (41). El tratamiento combinado con dexametasona durante un período prolongado inhibe la remodelación ósea y los traumatismos causados por este secuestro a través de la mucosa y podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de osteoradionecrosis al facilitar potencialmente la infección. Sin embargo, se ha observado que al retirar el ácido zoledrónico se puede promover la reactivación de la remodelación ósea después de la extracción(5).

Cuairan y cols en 2014 realizó un estudio en perros que fueron sometidos a la aplicación local de ácido zoledrónico con una dosis de 16ul en una solución salina de 50ul para evaluar la estabilidad y la curación del hueso alrededor del mini implante, concluyendo que una única dosis localmente aplicada de ácido zoledrónico fue suficiente para prevenir una pérdida significativa de estabilidad del mini implante a lo largo del tiempo, hubo más hueso cortical apical alrededor del grupo control que del grupo experimental, sin embargo el hueso más trabecular encontrado alrededor de los mini implantes experimentales sugiere que la formación ósea trabecular juega un papel más importante en la estabilidad secundaria de lo que se pensaba ya que la estabilidad en los mini implantes en el grupo control mostraron pérdidas significativas de estabilidad durante las primeras 4 semanas, aumentos hasta la semana 6, seguidas de nuevo por disminuciones (50).

En un estudio longitudinal a 5 años se encontró que los implantes dentales en humanos al ser recubiertos con clodronato permiten una conservación prolongada del hueso marginal por el recubrimiento de fibrinógeno fino nanométrico que contenía cantidades mínimas de BF, esto mejoró la fijación temprana del implante con un efecto que se mantuvo 5 años después de la carga funcional. En éste estudio la administración en su forma tópica afecta positivamente en las etapas de precarga y postcarga en el implante (51).

Los implantes dentales recubiertos con pamidronato e ibandronato mostraron un aumento mayor en el valor del coeficiente de estabilidad del implante desde la línea de base hasta los 6 meses y su valor absoluto a los 6 meses fue mayor para

el implante recubierto, que para el control, por lo que puede representar una prueba clínica de la mejora de la fijación del implante, en ningún caso se asoció con osteoradionecrosis por el uso de un recubrimiento con BF, de hecho se ha mostrado lo contrario, en el que el recubrimiento de BF mejoró la fijación y permitió la curación a pesar de la contaminación bacteriana, y si esta condición se llegara a presentar, podría solucionarse simplemente con el retiro del implante recubierto (52–54).

Según Abthai en 2012, el recubrimiento con pamidronato e ibandronato permite la fijación metafisaria similar al de los revestimientos de hidroxapatita, sin diferencia con los implantes no revestidos en el hueso cortical, logrando en el hueso esponjoso la creación de una envoltura ósea densa alrededor del implante, con fibras óseas recién formadas que resisten las fuerzas de arrastre, en un estudio realizado en 16 humanos con una edad promedio de 65 años (52). Concordando con Toksvig al observar la misma reacción en humanos en el hueso esponjoso, concluye que los pernos de fijación externos recubiertos con bifosfonato pueden ser utilizados con éxito por la creación de una envoltura ósea densa alrededor del pin y que los pines no revestidos tienen una tasa muy alta de aflojamiento (54).

Por lo que se puede concluir que los BF por cualquier vía de administración inhiben de la misma manera la resorción ósea al evitar que los osteoclastos se adhieran al tejido óseo, haciendo que se agreguen más osteoblastos a la superficie de los implantes dando como resultado mayor éxito (39,51,54).

La continuidad del estudio de los BF ha permitido conocer más sobre su mecanismo de acción para poder utilizarlos específicamente en el área de interés, ya que su administración de manera sistemática es eficaz pero se distribuye en todos los huesos largos hasta llegar al sitio específico, actualmente BF como el alendronato, ácido zoledrónico, ibandronato, pamidronato pueden ser administrados de forma tópica, actuando únicamente en el área específica sin comprometer otros tejidos ni causar efectos adversos (42,55,56).

La tabla 3 resume cronológicamente los hallazgos más relevantes en relación de los bifosfonatos como anclaje para ortodoncia.

Autor	Hallazgo
Rogers 2000	Mayor afinidad del alendronato al hueso cortical que el ácido zoledrónico en animales (57).

Binderman 2000	La aplicación de alendronato tópico reduce la pérdida de hueso en cirugías periodontales de animales (58).
Altundal 2004	Después de la administración de una sola dosis de 0.25mg/kg de alendronato vía subcutánea, se obtuvo como resultado la disminución del cambio óseo, lo que evitó la pérdida del hueso alveolar vestibular en un 95% y el hueso alveolar lingual en un 98% en ratas Wistar.(7).
Jorgen 2004	El tratamiento tópico con BF como el alendronato antes de colocar un implante podría reducir el riesgo de aflojamiento en animales(59).
Giaimo 2005	Alendronato evita la resorción ósea alveolar y tiene actividades antiinflamatorias y antibacterianas en la periodontitis en animales (60)
Thirumal 2005	Se hace la propuesta de la fórmula para un gel del alendronato para usarse en humanos para tratar la resorción ósea en lesiones periodontales (61).
Srisubut 2007	Mostró a través de un estudio histológico que una única dosis local de 20mg de alendronato disuelto en 1mL de solución salina mejora la formación ósea en humanos o animales (62).
Komatsu 2008	Los efectos inhibitorios de 1mM de alendronato disuelto en .9% de NaCl aplicada de forma tópica en dientes reimplantados retrasó la resorción de la raíz y del hueso, durante 4 meses en perros (63).

Karras 2009	10mg/ml de alendronato administrado vía oral inhibió el movimiento dental ortodóncico en ratas Sprague Dawley (64).
Agholme 2009	Embebió 2mg/ml de alendronato con aloinjerto en ratas (65).
Pradeep y Sharma 2012	Comenzó a utilizar alendronato en pacientes con enfermedad periodontal en forma tópica al 1%, como coadyuvante del tratamiento periodontal (66–68).
Kaipatur 2013	Depositó alendronato 0.015 mg/kg vía subcutánea en el área del hueso (estudio piloto) en ratas Sprague Dawley (49).
Marcio Salazar 2015	En ratas ovariectimizadas se redujo el movimiento dental con 1mg/kg de peso de alendronato administrado vía subcutánea (69).
Kaipatur 2015	La decorticación alveolar en hueso cargado con alendronato 0.015 mg/kg subcutáneo puede tener efectos adversos por el potencial de lesión invasiva en humanos o animales (16).
Fernández - González 2015	Realizó la revisión bibliográfica de 270 artículos y solo 10 cumplieron los criterios de inclusión, acerca del anclaje farmacológico con diferentes fármacos utilizados en la actualidad, entre los que destacan los BF como clodronato, ácido zoledrónico y el OPG (18).

Tabla No. 2 Cronología de los hallazgos usando bifosfonatos para el anclaje farmacológico

Capítulo IV

Alendronato como anclaje farmacológico

El alendronato es un bifosfonato de tercera generación, que contiene nitrógeno heterocíclico y presenta una baja absorción en la porción superior del intestino delgado debido a su baja liposolubilidad, lo cual limita el transporte transcelular, por lo que su biodisponibilidad es muy baja ya que usualmente es del 1 al 10%, mientras que la biodisponibilidad de la dosis intravenosa es del 100% (57,70). Una vez que el alendronato pasa al torrente sanguíneo, entre un 50-60% de la dosis absorbida rápidamente se une a los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea y el resto es excretado por los riñones en un lapso de tiempo de 1 a 2 horas aproximadamente. Sin embargo, una mayor cantidad del fármaco puede unirse al hueso si existen muchos sitios con remodelado óseo activo y un mayor flujo sanguíneo (como es el caso del hueso trabecular). Presenta resistencia a la hidrólisis y se eliminan por vía renal. Se ha encontrado que entre los BF que están actualmente disponibles es el inhibidor más potente de la resorción ósea (41), la biodisponibilidad del fármaco depende tanto de la cantidad absorbida como de la cantidad que ha quedado resultante después de la primera metabolización de la misma (18,36,49,64,68). La vida media se extiende hasta que su fracción activa es liberada durante el remodelado óseo fisiológico, el alendronato ha mostrado tener una vida media de 30 días aproximadamente (35,71,72).

El alendronato se aplica en múltiples áreas de la salud, en patologías que estén relacionadas con el metabolismo óseo, incluido la odontología. Se usa tanto en el área de periodoncia como en implantología, sin embargo en el área de la ortodoncia todavía no se ha implementado por los efectos adversos y la falta de mayor evidencia científica de su aplicación en esta área, la idea que se tiene atendiendo a sus características y el mecanismo de acción es que pudiese ser efectivo para evitar recidivas post tratamiento y para crear un anclaje farmacológico (18).

El alendronato exhibe una alta afinidad por los iones metálicos como el calcio, magnesio y hierro, gracias a la cual, una vez que entra al torrente sanguíneo, se une a través de uniones químicas bidentadas o tridentadas a los cristales de hidroxiapatita que se encuentran en las superficies con alto remodelado óseo. Al unirse a las sales de calcio, bloquea la diferenciación fosfato cálcico a hidroxiapatita y, por lo tanto, inhibe la formación, agregación y disolución de cristales de hidroxiapatita en el hueso. Cuando el alendronato es internalizado inhibe la capacidad de los osteoclastos para reabsorber el hueso interfiriendo con

la organización del citoesqueleto y la formación del borde rugoso de la membrana celular conduciendo a la muerte celular por apoptosis (ver figura 1)(73).

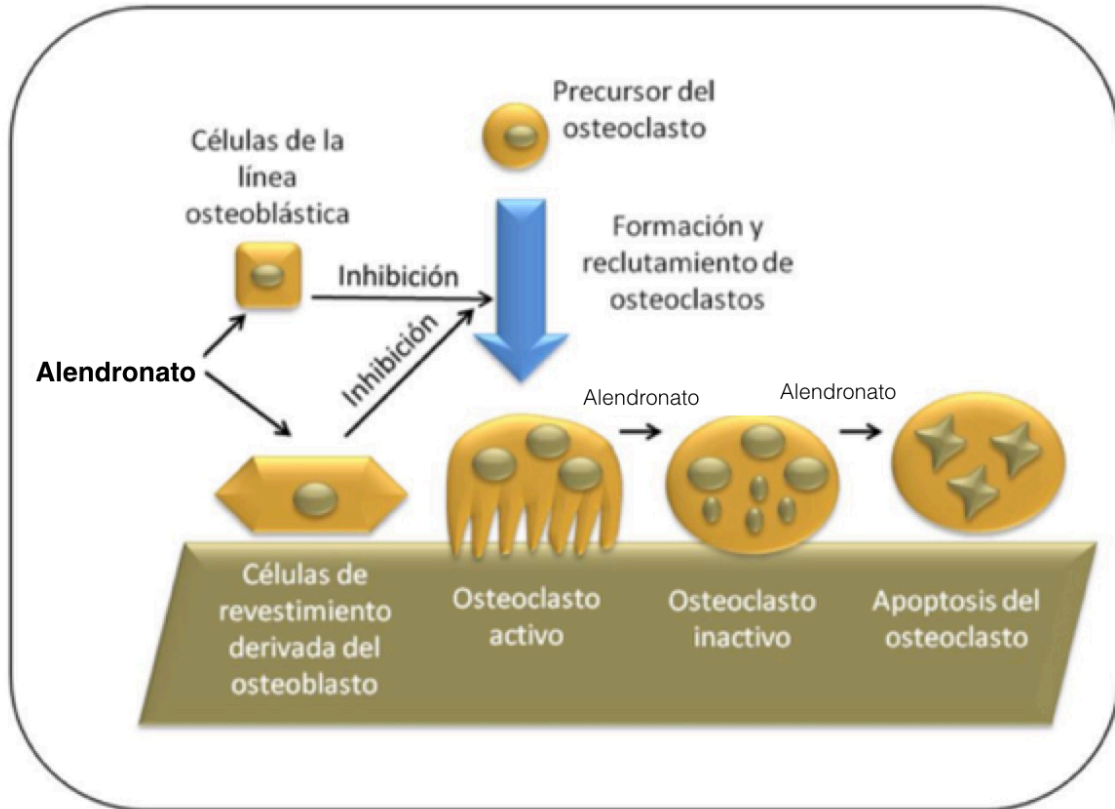


Fig. 2.-Representación esquemática de la acción de los bifosfonatos sobre las células óseas. Modificado de Roberts y cols (74).

Sato y cols. en 1991, encontraron que el 50% del alendronato unido a los cristales de hidroxapatita con un pH de 7.2, era liberado a un pH de 3.5 y como este bifosfonato actúa por acidificación aumenta su concentración en zonas donde existe remodelado óseo de animales, y se incorpora al hueso como un fármaco inactivo que es liberado lentamente como un fármaco activo, durante el remodelado óseo normal, en un comienzo de la resorción cuando los osteoclastos acidifican la interfase ósea, el alendronato se libera inactivando el Rank coincidiendo en que sus principales efectos sobre las estructuras óseas que ayudan a evitar el remodelado óseo son: la precipitación del fosfato cálcico, bloqueo del fosfato cálcico en los cristales de hidroxapatita, impedimento de la agregación de cristales de hidroxapatita, inhibición de la formación y agregación de cristales de oxalato que son responsables de la disolución de hidroxapatita (57,70,75). Así mismo, se ha demostrado en diversos estudios realizados en animales la disminución en la formación de los osteoclastos y de su ciclo de vida,

por lo que aumenta la cantidad de osteoblastos y genera anclaje dental reduciendo la tracción o arrastre del diente al evitar la remodelación ósea, esta condición es útil dentro del campo de la ortodoncia dado que se podría usar en concentraciones pequeñas y de manera local cuando se quiere evitar recidivas de algún tratamiento o donde es necesario el anclaje en pacientes con tendencia o presencia de reabsorción radicular (17,36,54,72).

Por otro lado, los osteoblastos y los osteoclastos presentan una comunicación paracrina a través del sistema OPG/RANKL/RANK que les permite establecer un acoplamiento entre resorción y aposición ósea, lo cual es la base del remodelado óseo, el alendronato actúa intracelularmente sobre los osteoblastos, al estimularlos para que produzcan factores solubles (de peso molecular menor a los 10 KiloDaltons) que subsecuentemente inhiben la formación de los osteoclastos, al unirse a sus precursores, así mismo previenen la acción del RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa), el cual es el principal mediador de la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos (ver figura 2) (33,36,57).

El alendronato se localiza preferentemente en los sitios donde hay resorción; sin embargo no interfiere con el reclutamiento y fijación de los osteoclastos y se ha comprobado que el fármaco inhibe la producción de IL-1, IL-6 y TNF por los monocitos.(64,76)

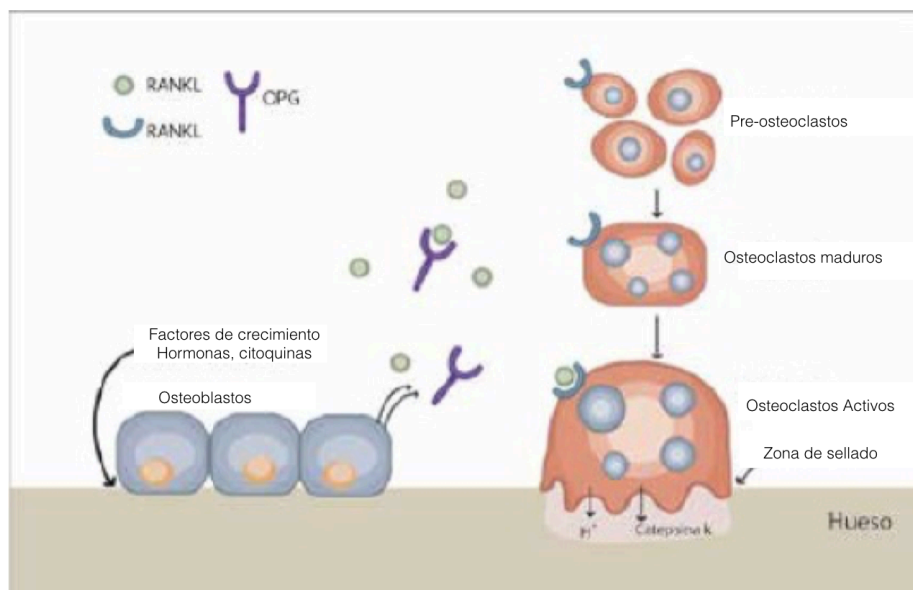


Figura 3. Representación gráfica del sistema RANK, RANKL y la actuación de OPG interfiriendo la proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoclastos. Tomado de Lewiecki.(77)

Alendronato aplicado vía tópica

El alendronato es entre los BF el inhibidor más potente de la resorción ósea.(64) de acuerdo a lo reportado en diversos estudios realizados en humanos donde se les ha aplicado como coadyuvante al tratamiento periodontal o en recubrimiento de implantes dentales (66,68,78,79) y en animales como una forma de anclaje o evitando la recidiva (18,36,49,80), se ha encontrado que al aplicarlo de manera local o sistémica se crea un efecto de anclaje en las piezas dentarias pues la absorción y la biodisponibilidad del fármaco alcanza el área donde es aplicado en donde se introduce apenas el 1% en los huesos largos a través del sistema y esto depende tanto de la cantidad absorbida como de la cantidad que ha quedado resultante después de la primera metabolización de la misma (18,36,49,64,68).

En el hueso alveolar, la acumulación de alendronato administrado por cualquier vía contribuye a una disminución del flujo sanguíneo inducido por la inhibición de la formación de los capilares. Allen y Burr, en su revisión sistemática concluyen que el flujo sanguíneo en los tejidos es directamente proporcional a la actividad metabólica; este hecho da a conocer por qué el alendronato puede disminuir el flujo sanguíneo, ya que la supresión del remodelado óseo trae consigo una disminución de las demandas metabólicas que conllevan a un remodelado vascular donde los vasos sanguíneos esqueléticos se hacen más pequeños y por lo tanto se disminuye el flujo sanguíneo (81).

La acción antiangiogénica del alendronato también explica por qué estos fármacos reducen el movimiento dentario ortodóncico. Cuando se realiza el movimiento dental, éste fármaco produce en el lado de presión, áreas de hialinización que retrasan el movimiento hasta que son removidas por células fagocíticas, como macrófagos y osteoclastos, que provienen de las áreas del ligamento periodontal (LPD) y de los espacios medulares del hueso alveolar a través de su microcirculación, es decir, que si el flujo sanguíneo está alterado, como sucede por la acción del alendronato, entonces las mencionadas células no podrán alcanzar las áreas hialinizadas y con ello el movimiento dental se verá reducido, disminuye la resorción ósea, lo que permite que la mineralización secundaria progrese, dando como resultado un aumento en el contenido mineral tisular (nivel mineral dividido por el volumen del tejido) y no en la masa ósea (volumen tisular dividido por el volumen total) (33,35,39,71,82).

El alendronato en forma tópica se ha probado tanto en modelos animales como en humanos y se ha encontrado que en la especialidad de periodoncia su

aplicación al 1% mejora el nivel de inserción gingival con aumento en el número de los osteoblastos y la disminución de las bolsas periodontales en humanos.(78) Estos pacientes sanos han tolerado sin ninguna complicación ni reacción adversa, la aplicación de alendronato tópico, además de que los tejidos han sanado con normalidad sin diferencias significativas notorias.(68,78) Otros investigadores han observado en modelos murinos dientes avulsionados a propósito y reimplantados, recubiertos con alendronato, en los que se ha demostrado reducir la resorción radicular con dosis menor a 0.25mg/kg de peso (7,59,63,83).

Cuando se colocan implantes en humanos se ha observado que la administración tópica de alendronato puede afectar positivamente la supervivencia del implante en la prefase y en la postfase del tratamiento.(51) Además se ha encontrado que el 100,0% de los implantes colocados en pacientes que recibieron alendronato vía oral fueron exitosos, en comparación con el 99,2% en el grupo que no recibió alendronato (53).

Fujimura y cols., en 2009 realizaron un estudio en ratas y después de 12 días de tratamiento con alendronato 2ug/ul administrado localmente, observaron una disminución del movimiento comparando impresiones de polivinilsiloxan y midieron con un microscopio estereoscópico. Asimismo, Karras y cols. en el mismo año evaluaron el efecto del alendronato 7mg/kg de peso en ratas administrado vía oral después de 4 semanas mostrando significativamente un efecto inhibitorio del movimiento dental ortodóncico, por lo que, puede considerarse un efecto de anclaje farmacológico en ambos casos aún con vías de administración distintas (64,73).

Debido a estas consideraciones que se tienen con el alendronato, Thirumal y cols., diseñaron una variedad de sistemas locales especializados de suministro de fármacos para mantener la concentración superior a la conseguida por administración sistémica probado en humanos con un rango de edad de 25-50 años y diagnosticados con enfermedad periodontal (61).

Se ha investigado una base de gel inyectable de liberación controlada y se ha encontrado que posee una mayor biocompatibilidad, y pueden ser eliminado rápidamente a través de la vía catabólica normal y disminuir el riesgo de reacciones alérgicas en el sitio de aplicación. El alendronato sódico en formulación de gel al limitar el fármaco al sitio de interés con poca o ninguna absorción sistémica, puede evitar la mayoría de los problemas asociados con la terapia sistémica como la ulceración del esófago y la irritación gastrointestinal, tiene menos efectos secundarios, y ha aumentado la eficacia hacia el paciente. Esta vía de administración del alendronato se diseñó y administró a lesiones periodontales

en humanos para evitar la reabsorción ósea por inhibición de osteoclastos para el tratamiento de la periodontitis (61).

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Sin importar la vía de administración ya sea oral, parenteral o local existe una reducción de dosis dependiente del movimiento dental por la misma actividad y mecanismo de acción del alendronato en modelos animales, este bifosfonato podría ser útil para anclar o retener los dientes después de un tratamiento ortodóncico o durante el tratamiento si se usa sobre todo de forma local (41,84).

Según la bibliografía revisada no se pone en riesgo al paciente en ninguno de los casos donde los sujetos fueron expuestos al alendronato al 1% con un promedio de 4 a 8 semanas de tratamiento; no se asoció con la osteoradionecrosis en los estudios realizados en animales y humanos. Este fármaco se utiliza en otras especialidades médicas y odontológicas logrando buenos resultados de formación ósea, sobre todo en implantes de rodilla, cadera, incluso implantes dentales en humanos. La mayoría de los estudios en los que se ha investigado la aplicación tópica o sistémica del alendronato coinciden en que disminuye el movimiento dental ortodóncico y reduce la recidiva de movimiento de los órganos dentarios así como del hueso después de la expansión maxilar o mandibular y los procedimientos de distracción similares en estudios con modelos murinos (17,36,41,64,69,85).

Considerando en la actualidad que el alendronato es el bifosfonato más usado, existen varios estudios realizados en ratas y reportes de casos clínicos, que intentan probar la hipótesis del anclaje farmacológico usando alendronato. Existe expectativa respecto si la aplicación tópica de este fármaco afecta únicamente el área local sin causar daño al sujeto pues existe evidencia de otras áreas como la periodoncia que pudiera ser transpolada y que bajo las mismas condiciones podría verse favorecido el paciente, como menciona Pradeep y colaboradores (2012) en sus investigaciones en el área de la periodoncia (17,42,66,68,78,79). Además se ha usado la presentación en gel al 1% administrándose de manera tópica en un defectos de furca pues se ha visto que estimula la reducción significativa de la profundidad del surco, aumenta la ganancia de adherencia clínica vertical y adherencia clínica horizontal y un relleno óseo mejorado. Por lo tanto puede ser una buena opción el utilizarlo de manera local, ya que al mejorar estas características podría evitar el remodelado óseo y generar un anclaje dental únicamente en el área donde es aplicado, incluso podría usarse en pacientes comprometidos periodontalmente y que se encuentren en tratamiento de ortodoncia pues al inyectarlo directamente a las bolsas periodontales ha mostrado los mismos resultados que en un paciente sano, esto como complemento de la

fase I periodontal y como generador de anclaje, ya que los sistemas de liberación local directa ofrecen las ventajas de altas concentraciones en el sitio diana con dosis reducida, menos aplicaciones y alta aceptabilidad del paciente (67,68,79).

Esta investigación aporta información y brinda soporte acerca de las alternativas de anclaje farmacológico, pretende fomentar futuras investigaciones acerca del alendronato de manera local, para crear un anclaje dental farmacológico, evitando los inconvenientes sistémicos que generalmente se producen al administrar por la vía sistémica y por lo tanto favorecer su biodisponibilidad únicamente en el área que se pretende anclar los dientes, sin tener movimientos indeseados ni resorción radicular, contribuyendo a garantizar y generar innovaciones en cuanto a los métodos de anclaje actuales, haciendo más comfortable la ortodoncia.

CONCLUSIONES

Se necesitan más estudios en animales y humanos para evidenciar la acción, dosificación efectiva, duración del tratamiento con alendronato, repercusión en huesos largos que no se encuentren en contacto con la aplicación tópica, para generar anclaje el que muchas veces solo es adquirido por aparatos complejos y voluminosos, o por mini implantes que llevan a colocar más aparatología en la boca, produciendo ulceraciones y malestar en los pacientes sensibles.

Esta revisión metodológica aporta elementos que fomentan la investigación en animales y humanos para conocer las ventajas y desventajas del uso tópico del alendronato como coadyuvante de anclaje en el tratamiento de ortodoncia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Proffit W, Fields H, Sarver D. Contemporary Orthodontics. St Louis. 2007. 414-417-612 p.
2. Jimenez I, Roberto R. Biomecánica de la ortodoncia para el odontólogo general. Rev CES Odontol. 1989;2(1):51-9.
3. Yao CCJ, Lai EHH, Chang JZC, Chen I, Chen YJ. Comparison of treatment outcomes between skeletal anchorage and extraoral anchorage in adults with maxillary dentoalveolar protrusion. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2008;134(5):615-24.
4. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2012;142(5).
5. Jabbour Z, El-Hakim M, Henderson JE, De Albuquerque RF. Bisphosphonates inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions. Oral Oncol. 2014;50(5):485-90.
6. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1994;106(3):279-89.
7. Altundal H, Güvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33(3):286-93.
8. Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. J Dent Res. 1996;75(9):1644-9.
9. Choi J, Baek SH, Lee J II, Chang Y II. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: A histomorphometric analysis. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2010;138(5).
10. Krishnan S. Effect of Bisphosphonates on Orthodontic Tooth Movement—An Update. J Clin Diagnostic Res. 2015;1-5.
11. Enlow DH, Hans MG. Essentials of Facial Growth. Growth (Lakeland). 1996. 303 p.
12. Graber TM, Vanarsdall RL VK. Orthodontics: Current Principles & Techniques. Elsevier / Mosby. 2005. 493-542 p.
13. Kuhlberg A, Nanda R. Principles of biomechanics. In: Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics. 2005. p. 1-16.
14. Ustrell Torrent josep maria, Von Arx JD. Ortodoncia. 2002. 228 p.
15. Suly A, Navarrete G. Efectividad del anclaje esquelético temporal para el cierre de espacios: Revisión sistemática de literatura. Rev CES Odontol. 2011;24(2):49-58.
16. Kaipatur N, Major P, Stevenson T, Pehowich D, Adeeb S, Doschak M.

- Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol.* 2015;60(11):1681–9.
17. Felipe José Fernández González, Jorge Cabero López, Aranza Cañigral Ortiz, José Luis López Caballo TD. Manejo farmacológico de la recidiva ortodóncica en un modelo de movimiento dental en ratas. *Rev española Ortod.* 2016;46(21):8.
 18. Fernández-González FJ, Cañigral A, Balbontín-Ayala F, Gonzalo-Orden JM, Carlos F De, Cobo T, et al. Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2015;20(5):58–65.
 19. Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl 2):S299-303.
 20. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.* 2001;32(5):365–71.
 21. De Carlos F, Cobo J, Díaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;129(3):402–6.
 22. Esparza-Guerrero Y, Nava-Valdivia AC. El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis. *medigraphic.* 11(3):99–104.
 23. Rolando S, David L. Influencias de las prostaglandinas en el movimiento ortodóncico dental. *Rev la Asoc Dent Mex.* 1999;44(2).
 24. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;130(3):364–70.
 25. Salmassian R, Oesterle LJ, Shellhart WC, Newman SM. Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009;135(4):516–21.
 26. Verna C, Hartig LE, Kalia S, Melsen B. Influence of steroid drugs on orthodontically induced root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2006;9(1):57–62.
 27. Arslan SG, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontol Scand.* 2007;65(September):319–23.
 28. Olyae P, Mirzakouchaki B, Ghajar K, Seyyedi S, Shalchi M, Garjani A, et al. The effect of oral contraceptives on orthodontic tooth movement in rat. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2013;18(1):e146–50.
 29. Restrepo GAU. *Ortodoncia. Teoría y Clínica.* Corporación para Investigaciones Bioógicas; 2004.
 30. Fiter Aresté J. [Present and future of the treatment of osteoporosis with

- monoclonal antibodies]. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 2:S8-12.
31. Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol*. 1999;70(10):1228–33.
 32. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80–100.
 33. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;131(3):311–20.
 34. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009;135(3):361–74.
 35. Golan DE, Tashjian a. H, Armstrong a. W. *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Guanabara Koogan. 2009;166–85.
 36. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MÁ. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*. 2010. p. 603–11.
 37. Cardona F, Bagan J V, Sainz E, Figuerido J, Giner F, Vidan FJ. [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update]. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):413–21.
 38. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2007;131(3):321–6.
 39. Wang H-L, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *The Journal of periodontology*. 2007. p. 584–94.
 40. Putranto R, Oba Y, Kaneko K, Shioyasono A, Moriyama K. Effects of bisphosphonates on root resorption and cytokine expression during experimental tooth movement in rats. *Orthod Waves*. 2008;67(4):141–9.
 41. Öztürk F, Babacan H, Nan S, Gümüç C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2011;140(1).
 42. Kim TW, Yoshida Y, Yokoya K, Sasaki T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1999;115(6):645–53.
 43. Kayou L, Hiroki S, shinji imoto. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod*. 2001;71:256–73.
 44. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapanornlarp S, Darendeliler MA, et al. Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012;141(5):563–73.

45. Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Avunduk MC, Kişnişçi RŞ. Histomorphometric Evaluation of the Effects of Zoledronic Acid on Mandibular Distraction Osteogenesis in Rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):905–10.
46. Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Karabacakoglu A. Experimental evaluation of the effects of zoledronic acid on regenerate bone formation and osteoporosis in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(8):1232–6.
47. Venkataramana V, Rajasigamani K, Kurunjikumaran N, Arafath M. The Effect of Bisphosphonate [Pamidronate] On Orthodontic Tooth Movement in Rabbits. 2012;1(5):21–6.
48. Kales A, Grunes B, DiFuria C, Gagari E, Srinivasan V, Darendeliler MA, et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(2):131–6.
49. Kaipatur NR, Wu Y, Adeeb S, Stevenson TR, Major PW, Doschak MR. 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(4):557–67.
50. Cuairán C, Campbell PM, Kontogiorgos E, Taylor RW, Melo AC, Buschang PH. Local application of zoledronate enhances miniscrew implant stability in dogs. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2014;145(6):737–49.
51. Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M. The Topical Administration of Bisphosphonates in Implant Surgery: A Randomized Split-Mouth Prospective Study with a Follow-Up Up to 5 Years. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* 2013;168–76.
52. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012;50(5):1148–51.
53. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;21(3):349–53.
54. Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Bisphosphonate-coated external fixation pins appear similar to hydroxyapatite-coated pins in the tibial metaphysis and to uncoated pins in the shaft. *Acta Orthop.* 2013;84(3):314–8. doi: 10.3109/17453674.2013.797315. Epub 201.
55. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop.* 2007;78(November):795–9.
56. Ortega AJ a J, Campbell PM, Hinton R, Naidu A, Buschang PH. Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;142(6):780–91.

57. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl):2961–78.
58. Binderman I, Adut M, Yaffe A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol*. 2000;71(8):1236–40.
59. Åstrand J, Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res*. 2004;22(2):244–9.
60. Giaimo CA, Cadavid PA, Ceron AM, Rios SL. Conceptos biológicos y farmacológicos del movimiento ortodóncico. *CES Odontol*. 2009;11(2):49–53.
61. Reddy GT, Kumar TMP, Veena. Formulation and evaluation of Alendronate Sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in Periodontitis. *Drug Deliv*. 2005;12(4):217–22.
62. Srisubut S, Teerakapong A, Vattraphodes T, Taweechaisupapong S. Effect of local delivery of alendronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;104(4).
63. Komatsu K, Shimada A, Shibata T, Shimoda S, Oida S, Kawasaki K, et al. Long-term effects of local pretreatment with alendronate on healing of replanted rat teeth. *J Periodontal Res*. 2008;43(2):194–200.
64. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009;136(6):843–7.
65. Agholme F, Aspenberg P. Experimental results of combining bisphosphonates with allograft in a rat model. *J Bone Jt Surgery, Br Vol*. 2009;91–B(5):670–5.
66. Pradeep a R, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% Alendronate Gel as Local Drug Delivery in the Treatment of Degree II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012;(March):1–13.
67. Pradeep a. R, Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M. Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis With Diabetes Mellitus: A Double-Masked Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012;83(10):1322–8.
68. Sharma A, Pradeep a. R. Clinical efficacy of 1% Alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(1):11–8.
69. Salazar M, Hernandez L, Ramos AL, Salazar BDO, Micheletti KR, Paranhos LR, et al. Effect of alendronate sodium on tooth movement in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*. 2015;60(5):776–81.

70. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991;88(6):2095–105.
71. Lorenzo Fernández P, Alfaro Ramos MJ, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro JC, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A. Velazquez; *Farmacología Básica y Clínica. Farmacología Básica y Clínica.* 2008. 621 p.
72. Alwin C. Powers & David D' Alessio. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2011. p. 1237–75.
73. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod.* 2009;31(6):572–7.
74. Roberts WE, Huja SS, Roberts JA. Bone modeling: Biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Seminars in Orthodontics.* 2004. p. 123–61.
75. Safadi FF, Xu J, Smock SL, Kanaan RA, Selim AH, Odgren PR, et al. Expression of connective tissue growth factor in bone: Its role in osteoblast proliferation and differentiation in vitro and bone formation in vivo. *J Cell Physiol.* 2003;196(1):51–62.
76. Goes P, Melo IM, Dutra CS, Lima APS, Lima V. Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats. *Arch Oral Biol.* 2012;57(11):1537–44.
77. Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(11):631–8.
78. Pradeep AR, Sharma A, Rao NS, Bajaj P. Local Drug Delivery of Alendronate Gel for the Treatment of Chronic Periodontitis Subjects With Diabetes Mellitus : A Double Masked Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2012;83(10):1322–8.
79. Pradeep a R, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013;84(3):307–15.
80. Young KA, Melrose CA, Harrison JE. Skeletal anchorage systems in orthodontics: absolute anchorage. A dream or reality? *J Orthod.* 2007;34(2):101–10.
81. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data The Starting Point for BRONJ: Bone or Soft Tissue? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(67):61–7061.
82. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.* 2009;60:85–96.
83. Choi SC, Kwon YD, Kim KC, Kim GT. The effects of topical application of

bisphosphonates on replanted rat molars. Dent Traumatol. 2010;26(6):476–80.

84. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009;135(1):16–26.
85. Aristazabal JF, Marín Cruz CA, Portella León FJ. Validación de un modelo de estudio microscópico, para evaluar el efecto de bifosfonatos sobre hueso alveolar de ratas sometidas a fuerzas ortodóncicas. Revista iberoamericana de ortodoncia. 2003. p. 27–38.