

Manejo ortodóntico de pacientes bajo tratamiento de bifosfonatos: revisión de literatura

Orthodontic management of patient in bisphosphonates treatment: literature review

Krissia Blanco Rodríguez¹ y Ana Lilia Dobles Jiménez²

Fecha de ingreso:7/8/19. Fecha de aceptación:22/8/19

Resumen

Los bifosfonatos son medicamentos usados actualmente en cualquier rango de edad, principalmente para inhibir la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea. Muchos de los pacientes que consumen estos medicamentos acuden a consulta para tratarse ortodónticamente. El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer los efectos, cuidados y manejos de los pacientes que consumen bifosfonatos, cuando se encuentra en tratamiento ortodóntico. Los principales efectos en relación con el tratamiento de ortodoncia son mayor duración de este, dificultad para el cierre de espacios y lograr paralelismo radicular. Por estos motivos, antes de iniciar el tratamiento, es indispensable una exhaustiva historia clínica y explicarle al paciente las posibles modificaciones en su tratamiento producto de la ingesta de estos medicamentos.

Palabras claves

Bifosfonatos, ortodoncia, resorción ósea, tratamiento de ortodoncia

Abstract

Biphosphonates (BPs) are drugs to inhibit osteoclast activity and bone resorption. They can be use used in any age range. Many of these patients come to a consultation to be treated orthodontically. The objective of this literature review is to know the effects, precautions, and management of orthodontic patients in bisphosphonates treatment. The main effects in orthodontic treatment due to the use of BPs are longer duration, difficulty closing spaces and achieving root parallelism. For these reasons, a complete medical history is essential before starting treatment, also to explain to the patient the possible modifications in their treatment due to the intake of these medications.

Keywords

Bisphosphonates, orthodontics, bone resorption, orthodontic treatment

1 Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Funcional. Práctica privada. San José, Costa Rica.
Correo electrónico: drablanco92@gmail.com

2 Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Funcional. Docente del posgrado en Ortodoncia y Ortopedia Funcional. ULACIT. San José, Costa Rica

Introducción

En la actualidad, existe una demanda de tratamientos enfocados con la estética; cada día son más los pacientes que se someten a un tratamiento de ortodoncia y muchos de ellos pueden haber padecido de alguna afección osteopélica. Dichos pacientes pueden ser tratados con bifosfonatos (BFs) orales o intravenosos, los cuales tienen efectos secundarios sobre el organismo de la persona, que la afectan antes, durante o después del tratamiento de ortodoncia (Loli, 2017; Zahrowski, 2009).

Por ejemplo, para estabilizar la pérdida ósea en mujeres menopaúsicas, se encuentran los BFs como fármacos que combaten la enfermedad de osteoporosis. El objetivo del tratamiento contra dicha enfermedad es inhibir el proceso de resorción del hueso mediada por los osteoclastos, aumentar la mineralización y preservar la densidad ósea (Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016).

Los BFs se dividen en nitrogenados y no nitrogenados, orales e intravenosos, de los cuales, los intravenosos presentan mayor riesgo, por su potencia para desarrollar osteonecrosis de los maxilares. En 1980 se descubrió su eficacia para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas, por lo que cada vez más pacientes usan este tipo de medicamentos; por ejemplo, en Estados Unidos, en el 2007, alcanzó los 225 millones de prescripciones (Lorz y Varela, 2015).

Esta revisión bibliográfica busca dar a conocer los efectos secundarios, recomendaciones y manejo adecuado de un paciente tratados con BFs, antes, durante y después del tratamiento de ortodoncia.

Revisión de literatura

La primera vez que un médico usó BFs fue en 1969, para combatir una miositis progresiva en una paciente de 16 meses de edad, quien estaba siendo afectada por los músculos de la pared torácica, causando un compromiso respiratorio, el cual fue tratado exitosamente con etidronato. Posteriormente, Smith y colaboradores utilizaron el etidronato para tratar la enfermedad de Paget y seguidamente como tratamiento de la hipercalcemia maligna, con lo cual se empezaron a utilizar los BFs en la práctica médica y oncológica (O'Connell, Ikeagwani y Kearns, 2012).

En 1980, los investigadores reconocieron un posible tratamiento en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Los primeros estudios demostraron que el etidronato aumentaba la densidad mineral ósea y reducía el riesgo de fracturas vertebrales asociadas a la osteoporosis; el éxito del uso de este medicamento condujo al desarrollo de un bifosfonato más potente: el risedronato sódico (O'Connell et al., 2012).

Los BFs, al inhibir la actividad osteoclastica y la reabsorción ósea, se usan para tratar trastornos del metabolismo óseo como afecciones osteopélicas, osteoporosis, la enfermedad de Paget y la metástasis ósea (Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016; Fujimura et al., 2009).

Asimismo, hay muchos BFs disponibles para uso clínico categorizados, en términos generales, como compuestos que contienen nitrógeno o que no contienen, y se pueden administrar por vía oral o intravenosa. Entre los compuestos que lo contienen están el risedronato, alendronato, pamidronato, zoledronato e iban-

dronato; y tienen un perfil de mayor potencia y efectos secundarios cuando se comparan con los que no lo contienen, por ejemplo, el etidronato (tabla 1) (O'Connell et al., 2012)

Tabla 1. Tipos de BFs aprobados para su uso por la FDA

Bifosfonato	Indicación Primaria	Contenido de Nitrógeno	Dosis	Vía de administración	Potencia relativa
Etidronato (Didronel)	Enfermedad de Paget	No	300-700mg diarios/ 6 meses	Oral	1
Tiludronato (Skelid)	Enfermedad de Paget	No	400mg diarios/ 3 meses	Oral	50
Alendronato (Fosamax)	Osteoporosis	Si	10mg/día 70mg/semana	Oral	1000
Residronato (Actonel)	Osteoporosis	Si	5mg/día 35mg/semana	Oral	1000
Ibandronato (Boniva)	Osteoporosis	Sí	2.5mg/día 150mg/mes	Oral	1000
Pamidronato (Aredia)	Metástasis ósea	Sí	90mg/ 3 semanas	Intravenosa	1000-5000
Zolendronato (Zometa)	Metástasis ósea	Sí	4mg/ 3 semanas	Intravenosa	1000 +

Fuente: Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016.

El Zometa® es el más potente de todos, las dosis recomendadas de 4 mg por mes podrían producir exposición ósea dentro de tres a doce meses. Una dosis potente de Aredia (90 mg por mes) podría producir exposición ósea en ocho a dieciséis meses. Como una base para la comparación, los BFs orales, como el FOSAMAX (alendronato), cuando es administrado a dosis recomendadas de 10 mg diarios o 70 mg semanales, tomado dos años o más, producen exposición ósea. Todos los pacientes que recibieron bisfosfonatos desarrollaron cierta cantidad de toxicidad (Ortiz, 2019).

Los maxilares están en un constante recambio y renovación ósea en un promedio diez veces mayor que otros huesos del esqueleto adulto, y están expuestos a un gran efecto por estas drogas. Igualmente, aunque son el único sitio en donde la osteonecrosis se produce por BFs, hay un incremento alarmante en el número de reportes de fractura de fémur en mujeres que toman alendronato por más de seis años (Ortiz, 2019).

El FOSAMAX, como BFs oral, es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis; este es un alendronato disponible también en forma genérica. El risedronato, marcado bajo el nombre de Actonel, hasta la fecha, ha causado el 96 % de los casos de osteonecrosis de los maxilares inducida por BFs, ya que el FOSAMAX se absorbe con los mismos 11 años de vida media en el hueso (Ortiz, 2019).

I. Mecanismos de acción de los BFs

La acción principal de los BFs es disminuir la reabsorción ósea, inhibiendo la actividad osteoclástica; impiden la remodelación para que las afecciones óseas no empeoren; y reducen el riesgo de fracturas y dolor óseo, al disminuir la reabsorción del hueso. Primero se incorporan a la matriz ósea y son absorbidos por los osteoclastos, luego se internalizan en el citoplasma celular e inhiben la función osteoclástica, alteran la actividad de los osteoclastos e inducen la apoptosis (Abela, Chotai y Bister, 2012).

Durante la reabsorción ósea, los BFs se liberan del hueso y pueden reincorporarse en el que recién se ha formado o fagocitados por osteoclastos. El último proceso resulta en la pérdida de la capacidad de los osteoclastos para reabsorber el hueso y promover la apoptosis o la muerte celular programada. Este mecanismo de acción tiene algunas consecuencias, como a nivel tisular, disminuye el recambio óseo a nivel celular, no hay un buen proceso celular de remodelación, bloquea las células y no hay proceso natural de cambio de estas; y a nivel molecular altera la función osteoclástica (Abela et al., 2012).

La alteración del equilibrio osteoblasto-osteoclasto afecta directamente los patrones de reabsorción, se deteriora la formación de hueso y la remodelación. Los huesos alveolares son más susceptibles a esto, ya que los segmentos dentales de los maxilares superior e inferior se someten a una remodelación más rápida y frecuente. La acumulación de depósitos de BP aumenta la mineralización ósea, lo que puede dificultar el movimiento de los dientes y la curación ósea. Esto tiene implicaciones en el grado de posible movimiento dental, la duración del tratamiento, la asignación de los dientes de anclaje y el protocolo de retención (Abela et al., 2012).

La vida media de los BFs en el torrente sanguíneo es muy corta, oscila entre los treinta minutos y las dos horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de diez años en los tejidos esqueléticos, dependiendo de su liberación a la circulación del índice de recambio celular. Aproximadamente el 50 % - 60 % de la dosis absorbida se incorpora al hueso y el resto es eliminado casi en su totalidad por el riñón. Los BP se acumulan en el hueso, proceso conocido como “retención esquelética”, y son capaces de proporcionar un efecto de larga duración mediante la liberación lenta. Por lo tanto, la deposición ósea fisiológica y la remodelación están gravemente comprometidas en pacientes que reciben terapia con BFs (Abela et al., 2012).

II. BFs y el tratamiento de ortodoncia

Considerando que los BFs tienen una vida media de diez años o más, incluso después de eliminada la terapia, el paciente en tratamiento con ortodoncia corre el riesgo de un movimiento dental lento, especialmente, con la terapia con ácido zoledrónico. Por ejemplo, un estudio en ratones demostró que la administración tópica de BFs afectó la remodelación ósea (Lotwala, Greenlee, Ott, Hall y Huang, 2012).

El uso regular de BFs orales por un periodo menor a dos años sugiere un riesgo mínimo de afectar el movimiento dental, pero el uso regular por un periodo de más de dos años plantea un riesgo mayor, independiente de la dosis programada (Ortiz, 2019).

El tratamiento de ortodoncia estimula el recambio óseo alveolar y esto puede causar una mayor captación y liberación de BFs a nivel local, por lo que el uso de estos medicamentos se asocia con tiempos de tratamiento más largos, especialmente cuando deben realizarse extracciones. Además, hay pobre cierre de espacios y probabilidades de mal paralelismo radicular (Abela et al., 2012).

Del mismo modo, otros efectos indeseados son la hipovascularidad, la hipocelularidad y la hipoxigenación. Los pacientes con más de tres años de tomar BFs tienen más posibilidades de fractura mandibular y de padecer parestesia a nivel alveolar inferior. Igualmente, factores de riesgo como la diabetes, el uso de corticosteroides, fumar y lesiones quirúrgicas como extracción de dientes, se consideran el evento primario que precede al desarrollo de estos problemas (Migliorati et al., 2005).

Los casos documentados de pacientes que se sometieron a un tratamiento de ortodoncia mientras se encontraban con BFs, revelaron cambios escleróticos en el hueso alveolar y espacios periodontales ensanchados. Al analizar si la administración de BFs tiene influencia en la reabsorción radicular, la literatura revisada es contradictoria al respecto: algunos estudios evidenciaron reducción de la reabsorción radicular después de la administración de BFs, pero otros en ratas tratadas mostraron reabsorción radicular en el lado bajo presión y en el lado bajo tensión (Alatli, Helsing y Hammarström, 1996; Krishnan y Davidovitch, 2006; Lotwala et al., 2012).

La mayoría de los estudios sobre reabsorción radicular concuerdan en que la resorción radicular cesa y la reparación de la superficie reabsorbida comienza cuando se retira la fuerza aplicada, por lo que sería razonable suponer que los BFs unidos a la superficie de la raíz desempeñan un papel en la inhibición de la función de los odontoclastos. El movimiento de los dientes disminuyó en un 40 % después de la administración de BFs subcutánea durante tres semanas en ratas (Igarashi, Adachi, Mitani y Shinoda, 1996; Karras, Miller, Hodges, Beyer y Larson, 2009).

En este sentido, incluso en el presente estudio, la superficie reabsorbida de la raíz se restauró gradualmente mediante la aposición de cemento de reparación (cementoides) en las lagunas con resorción de la raíz después de que se retiró el aparato. La reabsorción radicular relacionada con el movimiento dental ortodóncico podría prevenirse mediante la administración tópica del risedronato de bifosfonato (Igarashi et al., 1996).

Aunque algunos autores han encontrado que los BFs disminuyen la tendencia de la raíz a la reabsorción durante el tratamiento de ortodoncia, otros sugieren que producen alteraciones en la superficie del cemento al inhibir la formación de cemento acelular, lo que aumenta la vulnerabilidad de la superficie de la raíz de los procesos de absorción (Lotwala et al., 2012).

Por estas implicaciones anteriormente descritas, existen diversas recomendaciones que se aconseja seguir: llevar una historia médica detallada, con el fin de conocer si el paciente toma o ha tomado BFs; saber la causa del tratamiento; tener muy presente la vía de administración, duración, dosis y frecuencia de los BFs; evaluar el tratamiento de ortodoncia y si existe riesgo de inhibición osteoclástica, pues de ser así, no se debe realizar el tratamiento de ortodoncia; y cuando se coloquen retenedores, revisar que no se apoyen de forma brusca en la mucosa (Abela et al., 2012).

Un efecto secundario no deseado en la terapia con BFs es la osteonecrosis de la mandíbula, esta (asociada a los BFs) se da en un 68 % en mandíbula, 28 % en maxila y 4 % en ambas. La incidencia en pacientes con osteoporosis tratados con BFs orales (alendronato) es muy baja, de 0 % - 0.04 %; sin embargo, la incidencia aumenta en pacientes que reciben tratamiento intravenoso a un 94 % (Abela et al., 2012; Rinchuse, Rinchuse, Sosovicka, Robison y Pendleton, 2007).

Si es necesario realizar las exodoncias, debido al riesgo de osteonecrosis, se deben realizarse de la manera más atraumática posible; los pacientes deben ser seguidos semanalmente durante las primeras cuatro semanas después de realizadas, hasta que las cavidades estén cerradas y sanadas (Migliorati et al., 2005). Si hay indicación de uso de antibióticos, la amoxicilina sola o en combinación con clindamicina puede ayudar a reducir la incidencia de infección local.

Asimismo, se ha propuesto que cuando las extracciones son obligatorias se use plasma autólogo, rico en factores de crecimiento, como coadyuvante de la cicatrización, complementado con tratamiento antibiótico para el control de infecciones locales y sistémicas; no obstante, se necesitan más datos para apoyar esta teoría (Consolaro, 2014; Migliorati et al., 2005).

Para los pacientes que se someten a ortodoncia en combinación con cirugía ortognática, el riesgo de osteonecrosis se incrementa si han sido tratados con BFs, especialmente si es intravenosa. Se debe realizar un cuidadoso análisis de riesgo versus beneficios, y los pacientes deben recibir toda la información necesaria para tomar una decisión informada (Lotwala et al., 2012).

Se han propuesto varias estrategias de gestión en caso de osteonecrosis, que incluyen el desarrollo o resección quirúrgica, las vacaciones con medicamentos, la terapia con oxígeno hiperbárico y la terapia con láser. Sin embargo, el tratamiento paliativo que consiste en analgesia, control de la infección secundaria y prevención de la extensión de las lesiones existentes sigue siendo el pilar para el tratamiento. El diagnóstico es basado en la clínica, más que en la evidencia radiológica o histopatológica (Lorz y Varela, 2015; O'Connell et al., 2012).

El tratamiento debe interrumpirse si los dientes responden mal a la aplicación de la fuerza ortodóntica; los signos de una mala respuesta a la aplicación de esta incluyen un movimiento lento o nulo de los dientes, movilidad excesiva, así como evidencia radiográfica de esclerosis alrededor de los dientes u otros cambios radiográficos anormales en el espacio del ligamento periodontal (Lotwala et al., 2012).

III. Manejo de pacientes en tratamiento con BFs

Es recomendable tener una guía para el manejo en la consulta odontológica de pacientes que van o están siendo medicados con BFs orales o intravenosos; los procedimientos preventivos son de gran importancia para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis. Una vez que el paciente es informado del tratamiento con BFs, este debe ser remitido a valoración y tratamiento odontológico. Una buena comunicación entre médico odontólogo y paciente es importante, y también explicarle bien a este último sobre el posible riesgo de desarrollar ONMRM (Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016) (tabla 2).

Tabla 2. Cuidados preventivos antes y durante la administración de BFs

Antes de administración de BFs	Durante la administración de BFs
<ol style="list-style-type: none"> 1. Examen radiográfico (panorámica y periapical completo). 2. Eliminar focos infecciosos para prevenir procedimientos en un futuro cercano: • Exodoncias • Cirugías periodontales • Endodoncia • Control de caries • Prótesis (eliminar áreas donde se está produciendo mayor presión o fricción). 3. Proceso de cicatrización de 1 mes. 4. Instrucción y motivación en higiene oral. 5. Para pacientes con cáncer, la terapia anti-biótica profiláctica es necesaria. 6. Controles periódicos. 7. Los BFs deben iniciar una vez terminado el tratamiento odontológico completo. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examen radiográfico (panorámica y periapical) completo. 2. Instrucción y motivación en higiene oral. 3. Control de la caries –restauraciones. 4. Tratamiento endodóntico no quirúrgico si es necesario. 5. Si los dientes no son restaurables por caries, el tratamiento endodóntico no quirúrgico y amputación de la corona es la mejor opción. 6. Si el diente presenta movilidad grado 1 y 2, se debe realizar ferulización. 7. Si la movilidad es mayor a 3, existe una alta posibilidad de que la osteonecrosis esté presente y el absceso y granulación está tapando el hueso expuesto. En este caso, la exodoncia y terapia antibiótica es el único recurso.

Fuente: Cortés-Motta y Fernández-Grisales, 2016.

Existen marcadores bioquímicos, como el ensayo Serum Cross Laps, que miden la concentración sérica del colágeno-terminal tipo 1 del telopéptido C terminal (CTX), un producto de degradación del colágeno utilizado como medida de la resorción ósea (Fleisher et al., 2010).

En el año 2000, la prueba de CTX fue sugerida por algunos investigadores, para monitorear a los pacientes que recibían terapia antiresortiva, cuando se les administraban los BFs; también fue utilizado para el control de la terapia hormonal antiresortiva en mujeres menopáusicas. Sin embargo, Marx lo sugiere para medir el riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares (Lorz y Varela, 2015). Aunque los biomarcadores para el recambio óseo no han tenido una aceptación generalizada para el uso clínico de rutina entre las disciplinas médicas, la prueba CTX se ha recomendado en odontología para pacientes que se someten a terapia de BP, a fin de determinar el riesgo y guiar las decisiones de tratamiento (Fleisher et al., 2010).

Los valores de CTX que estén por debajo de los 100pg/ml tendrán un alto riesgo de padecer de osteonecrosis de los maxilares inducida por BFs, pero si se encuentran entre los 100 y los 150pg/ml habrá un riesgo moderado y si los resultados están por encima de los 150pg/ml el riesgo es mínimo o nulo. Los niveles bajos de CTX podrían servir como un indicador para aplazar un procedimiento quirúrgico que no se considere urgente. Se recomienda aumentar a 200 pg/ml la línea de riesgo quirúrgico en relación con los 150 pg/ml recomendados por Marx (Lorz y Varela, 2015).

Conclusiones

El uso de BFs en el tratamiento de ortodoncia trae consigo consecuencias antes, durante y después de este. Antes de iniciar el tratamiento, es indispensable una exhaustiva historia clínica y explicarle al paciente las posibles modificaciones en su tratamiento producto de la ingesta de estos medicamentos; por ejemplo, una mayor duración de este. En las decisiones siempre debe primar el balance entre el riesgo y el beneficio. Al finalizar el tratamiento, se deben ajustar bien los retenedores, con el fin de evitar áreas de fricción. Por último, es necesario realizar más estudios longitudinales y a largo plazo del efecto del uso de BFs en pacientes con ortodoncia, dada la escasez de estos.

Referencias

- Abela, S. (2012). What you need to know about bisphosphonates: an overview and general recommendations for orthodontic treatment. *Journal of Orthodontics*, 39, 186–192.
- Alatli, I., Hellsing, E. & Hammarström, L. (1996). Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injection. *Acta Odontologica Scandinavica*, 54(2), 102–108.
- Consolaro, A. (July-Aug 2014). The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment. *Dental Press Journal of Orthodontics Dental Press J Orthod*, 19(4):18-26 .
- Cortés-Motta, M. C. y Fernández-Grisales, R. (2016). Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *CES Odontología*, 29(2), 65–77.
- Fleisher, K. E., Welch, G., Kottal, S., Craig, R. G., Saxena, D. & Glickman, R. S. (2010). Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 110(4), 509–516.
- Fujimura, Y., Kitaura, H., Yoshimatsu, M., Eguchi, T., Kohara, H., Morita, Y. & Yoshida, N. (2009). Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *European Journal of Orthodontics*, 31(6), 572–577. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjp068>
- Igarashi, K., Adachi, H., Mitani, H. & Shinoda, H. (1996). Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *Journal of Dental Research*, 75(9), 1644–1649.
- Karras, J. C., Miller, J. R., Hodges, J. S., Beyer, J. P. & Larson, B. E. (2009). Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 136(6), 843–847.
- Krishnan, V. & Davidovitch, Z. (2006). The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 9(4), 163–171.

- Loli, D. (2017). Bisphosphonates and orthodontic tooth movement: a systematic review. *WebmedCentral Orthodontics*, 8(11): WMC005391.
- Lorz, P. y Varela, R. (2015). La prueba CTX como evaluador de riesgo en el diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares inducida por el uso de bifosfonatos Role of the CTX Test for Evaluation of the Risk in Diagnostic and Treatment of the Osteonecrosis of the Jaws Induc. *Odovtos International Journal of Dental Sciences*, 1(17), 41–51.
- Lotwala, R. B., Greenlee, G. M., Ott, S. M., Hall, S. H. & Huang, G. J. (2012). Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(5), 625-634.e3.
- Migliorati, C. A., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P. L., Siegel, M. A. & Woo, S.-B. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *Journal of the American Dental Association*, 136(12), 1658–1668.
- O'Connell, J. E., Ikeagwani, O. & Kearns, G. J. (2012). A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Irish Journal of Medical Science*, 181(2), 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0790-5>
- Ortiz, A. (2019). *Aplicación de plasma rico en fibrina (PRF) como tratamiento adyuvante en las osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos orales. Presentación de dos casos clínicos con seguimiento de 1 año* (Tesis de especialidad). Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador. Recuperado de <http://192.188.53.14/bitstream/23000/8008/1/141357.pdf>
- Rinchuse, D. J., Rinchuse, D. J., Sosovicka, M. F., Robison, J. M. & Pendleton, R. (2007). Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 321–326.
- Zahrowski, J. J. (2009). Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(3), 361–374.