



El gen de la Osteopontina y su mediación
en la susceptibilidad a la reabsorción
radicular apical externa en Ortodoncia.

Tesis Doctoral

Adriana Orce Romero de Tejada
Departamento de Estomatología
Universidad de Sevilla
Facultad de Odontología
Febrero 2016



Facultad de Odontología
Dpto. de Estomatología
C/ Avicena s/n
41009 Sevilla

D. José Enrique Solano Reina, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Ortodoncia de la Universidad de Sevilla y **D. Alejandro Iglesias Linares**, Doctor en Odontología y Profesor del Máster de Ortodoncia de la Universidad de Sevilla, CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por Dña. Adriana Orce Romero de Tejada bajo el título *“El gen de la Osteopontina y su mediación en la susceptibilidad a la reabsorción radicular apical externa en Ortodoncia”*, ha sido realizado bajo nuestra dirección como Tesis Doctoral.

Que el citado trabajo es original y cumple todos los requisitos éticos y formales, se ajusta con exactitud al método científico y es coherente con la trayectoria investigadora de su autora y con su proyecto de investigación.

Para que conste, a efectos académicos, firmamos el presente certificado en Sevilla el día de 22 de Febrero de 2016.

Fdo. D. José Enrique Solano Reina

Fdo. D. Alejandro Iglesias Linares

*Al Profesor Enrique Solano Reina, por dirigir esta Tesis Doctoral
y por su entrega en su gran labor docente.*

*A Alejandro Iglesias Linares, por su dedicación, perseverancia,
compromiso y gran ayuda en la elaboración de este proyecto de investigación.*

*A los alumnos del Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial,
especialmente a Elena y a Nuria, por su continuo apoyo y ayuda.*

A mi familia y amigos, por estar siempre presentes y formar parte de este viaje.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. LA REABSORCIÓN RADICULAR	8
1.1.1. CONCEPTO DE REABSORCIÓN RADICULAR	8
1.1.2. CLASIFICACIÓN	9
1.1.2.1 Según localización	9
1.1.2.2. Según estímulo causante	11
1.1.2.3. Según punto de vista anatomopatológico.....	12
1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA	14
1.1.4. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS IMPLICADAS	15
1.1.4.1. Cemento radicular.....	15
1.1.4.2. Dentina.....	16
1.1.4.3. Ligamento periodontal.....	16
1.1.4.4. Hueso alveolar.....	17
1.1.5. ESTRUCTURAS CELULARES IMPLICADAS.....	17
1.1.5.1. Osteoclastos y odontoclastos.....	17
1.1.6. FISIOPATOLOGÍA Y REGULACIÓN MOLECULAR.....	19
1.2. LA REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA EN ORTODONCIA	23
1.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	24
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	25
1.2.3. FISIOPATOLOGÍA	26
1.2.4. ETIOLOGÍA	29
1.2.4.1. Factores individuales.....	30
1.2.4.2. Factores dentarios y oclusales	35
1.2.4.3. Factores relativos al tratamiento ortodóncico.....	39
1.2.5. PREVENCIÓN	42
1.2.6. DIAGNÓSTICO.....	43
1.2.7. PRONÓSTICO	46
1.3. GENÉTICA Y REABSORCIÓN RADICULAR	48
1.3.1. GENOMA HUMANO	48

1.3.1.1. ADN, genes y cromosomas.....	48
1.3.1.2. Variaciones genéticas.....	49
1.3.1.3. Secuenciación genómica	50
1.3.1.4. Genotipo, fenotipo y haplotipo	50
1.3.2. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA	51
1.3.3. OSTEOPONTINA	54
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	57
3. OBJETIVOS	60
3.1. OBJETIVOS GENERALES.....	61
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	61
4. MATERIAL Y MÉTODOS	62
4.1. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO	63
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	63
4.3. SUJETOS Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	64
4.4. RECOGIDA DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y RELATIVOS AL TRATAMIENTO DE ORTODONCIA	65
4.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	65
4.6. RECOGIDA Y GENOTIPADO DE LA MUESTRA.....	66
4.7. MEDIDAS RADIOGRÁFICAS	67
4.8. FIABILIDAD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO.....	69
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	70
5. RESULTADOS	71
6. DISCUSIÓN.....	93
7. CONCLUSIONES	107
8. BIBLIOGRAFÍA.....	109

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA REABSORCIÓN RADICULAR

La reabsorción radicular se ha relacionado con el uso de aparatología ortodóncica fija y removible desde hace más de cien años. Algunos clínicos han llegado a considerar la reabsorción radicular como el precio que han de pagar los dientes por su desplazamiento en el hueso por medios mecánicos; haciendo un símil en ortodoncia con lo que la cicatriz es a la cirugía¹. Tanto es así que esta alteración recibe un nombre propio que la diferencia de otros tipos de reabsorciones, que es el de reabsorción radicular apical externa (RRAE)². Se trata de un proceso inflamatorio aséptico complejo en el que se ven involucrados la fuerza mecánica, los tejidos dentales y óseos, las células de la matriz circundante y ciertos mensajeros biológicos²⁻⁴.

Su aparición varía mucho entre pacientes y entre diferentes dientes de un mismo paciente, puesto que existen diferentes factores de riesgo que la condicionan y su etiología es multifactorial. Por ello, es muy difícil su predicción y prevención^{5,6}.

En la actualidad se está estudiando la influencia que la genética tiene en la aparición de la RRAE, y se han descrito diversas variaciones genéticas interindividuales que predisponen a la aparición de esta complicación del tratamiento ortodóncico⁷⁻¹¹.

La reabsorción radicular en el ámbito de la Ortodoncia despierta cada vez más interés, no solo por sus implicaciones clínicas, sino por sus implicaciones medicolegales¹². Debemos asegurarnos de informar al paciente de que la reabsorción radicular podría producirse durante el curso del tratamiento, y es de suma importancia que conozcamos sus características, etiología, evolución, diagnóstico y tratamiento, con el fin de poder prevenirla o tratarla en el caso de que sea necesario.

1.1.1. CONCEPTO DE REABSORCIÓN RADICULAR

Se entiende por reabsorción la desaparición de estructuras a través de un mecanismo biológico de fagocitosis celular, asimilable al de la osteoclastia.

La reabsorción radicular es un proceso fisiológico o patológico multifactorial, que consiste en una pérdida eventual y/o permanente de los tejidos mineralizados (dentina

y/o cemento) de las raíces dentales debido a una acción principalmente odontoclástica^{13,14}.

Sabemos que en los dientes temporales se produce una reabsorción radicular fisiológica con el fin de dar paso a los dientes permanentes. Se cree que esta está estimulada por fuerzas generadas por la propia erupción de los dientes permanentes, el aumento de las fuerzas de masticación implícitas en el proceso de crecimiento y la presencia de un potencial de reabsorción inherente a la estructura de los dientes primarios¹⁵.

En el caso de la dentición permanente, la reabsorción radicular se relaciona con presencia de patología, y puede ser reversible o irreversible según cual sea la actividad de los cementoblastos, que pueden reconstituir la raíz o no¹⁶.

Durante el movimiento dentario de índole ortodóncico, las fuerzas son transmitidas a través del diente al ligamento periodontal. Las áreas de compresión del ligamento derivan en la activación de células osteoclásticas que provocan la reabsorción ósea. Las áreas de tensión resultan en diferenciación de osteoblastos y deposición de hueso. Un desequilibrio entre la reabsorción y la deposición de hueso combinado con la pérdida de algunas características protectoras del cemento, puede contribuir con los cementoclastos y odontoclastos a reabsorber áreas de la raíz^{17,18}. La reabsorción radicular puede verse compensada por la reposición de cemento, generándose la reparación de las estructuras dañadas³.

1.1.2. CLASIFICACIÓN

1.1.2.1 Según localización

Podemos clasificar las reabsorciones radiculares según cual sea su localización. Así, distinguimos entre la **reabsorción radicular interna (RRI)** y la **externa (RRE)**; que en alguna ocasión pueden encontrarse de forma combinada.

a) La **RRI** es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico de larga duración en el tejido pulpar, cuyo origen se encuentra en caries o traumatismos.

Aunque su patogenia no es del todo conocida, parece ser que cuando la pulpa coronal se encuentra inflamada o necrótica, se provoca un estímulo inflamatorio en la pulpa apical. Si en esa zona de la raíz existe una ruptura de la integridad de la capa de odontoblastos

y la predentina se encuentra dañada, puede desencadenarse la reabsorción. Aún y así, la progresión de la misma dependerá de la estimulación de los odontoclastos por parte de las bacterias colonizadoras y sus toxinas. Por todo ello podemos decir que se trata de un proceso autolimitado en ausencia de esta estimulación bacteriana^{13,19}.

Además de la inflamación y de la estimulación bacteriana a nivel coronal, para que progrese la RRI también es necesario que haya un aporte vascular viable en la región apical a la lesión, que permita el aporte de nuevas células clásticas y de nutrientes²⁰.

La RRI suele ser asintomática y se detecta clínicamente como hallazgo radiográfico. Se caracteriza radiográficamente por una dilatación ovalada en el interior del conducto. A diferencia de la reabsorción externa, no hay lisis del hueso vecino^{13,21}.

b) La RRE, en cambio, se inicia por un estímulo externo y comienza en el periodonto, afectando primeramente la superficie lateral o externa del diente o grupo de dientes. Avanza desde el cemento hacia la dentina, pudiendo llegar a perforar la pared radicular y poner en contacto la pulpa con el periodonto. El ligamento periodontal tiene un importante papel en el mantenimiento de la vitalidad del cemento radicular. Por ello, estímulos nocivos sobre este son el mecanismo que pone en marcha la RRE¹⁵.

La RRE puede avanzar en cortos periodos tiempo destruyendo al diente en meses o bien permanecer durante años sin causar sintomatología.

Dentro de la RRE, podemos encontrar reabsorciones que afecten al tercio apical, al tercio medio o al tercio coronal de la raíz dental. Además, puede tratarse de reabsorciones superficiales o profundas²².

La RRE puede ir asociada a inflamaciones periapicales de origen pulpar o periodontal, trauma mecánico agudo o crónico, fuerzas inadecuadas efectuadas sobre los dientes (oclusales o mecánicas, tales como los movimientos ortodóncicos), impactaciones dentarias, reimplantaciones dentarias, luxaciones (leves, moderadas o severas), anquilosis, quistes y tumores del hueso alveolar relacionados con raíces dentales, blanqueamientos de dientes no vitales, corrosión galvánica de los pernos elaborados con metales no preciosos, enfermedad periodontal, exposición a radiaciones ionizantes en pacientes con cáncer, enfermedades sistémicas relacionadas con alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico (hipofosfatemia, hipo e hiperparatiroidismo), trastornos endocrinos, enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, enfermedades renales, y uso de narcóticos intravenosos^{5,23}.

También hay casos en los que la RRE no puede asociarse a ninguna causa, es la que denominamos reabsorción radicular externa idiopática¹⁶. Cierta grado de reabsorción apical no atribuible a ninguna causa puede detectarse en la gran mayoría de la población adulta, pero existen casos en los que la agresividad y la progresión del proceso pueden conducir a la pérdida total o parcial de los dientes permanentes. Esta forma de reabsorción radicular puede tener un carácter familiar o hereditario, pudiendo ir asociada a la pérdida temprana de los dientes de los antecesores del caso en estudio y pudiendo detectarse en hermanos de edad similar^{5,23}.

1.1.2.2. Según estímulo causante

La clasificación de los diversos tipos de reabsorción radicular es confusa en la literatura, ya que se usa diferente terminología para referirse a los mismos procesos. Una de las clasificaciones fue propuesta por Fuss, Tsesis y Lin²⁴, y se basa en los factores estimulantes de la aparición de reabsorción:

- a) **Infección intrapulpar**, factor causante de la reabsorción radicular interna y de la reabsorción inflamatoria periradicular.
- b) **Infección periodontal**, causante de la reabsorción radicular externa provocada por una lesión en el pericemento.
- c) **Presión por movimiento ortodóncico**, puede causar reabsorción radicular externa.
- d) **Presión por dientes impactados, tumores o quistes**, que pueden causar también reabsorciones radiculares externas.
- e) Reabsorción en un **diente** que haya sido **luxado o avulsionado y reimplantado** en el alveolo. Se cree que esta reabsorción y la anquilosis que suele acompañarla están relacionadas con el daño que se produce en el ligamento periodontal por haber tenido el diente fuera de la boca durante un largo tiempo, o por la falta de conservación adecuada del diente antes de reimplantarlo²⁵.
- f) **Trauma** que cause daño en la dentina, el cemento o el ligamento periodontal, puede provocar la activación de las células clásticas. Esto suele ser un proceso transitorio, pero con estimulación añadida puede convertirse en un proceso inflamatorio crónico, creando reabsorción radicular externa²⁴.

1.1.2.3. Según punto de vista anatomopatológico

Andreasen²⁶ distingue entre tres tipos de reabsorción radicular externa:

a) de superficie: es la respuesta a una lesión pequeña del ligamento periodontal, que produce una respuesta inflamatoria local y cura a partir del ligamento adyacente sano por la aposición de nuevo cemento. La superficie radicular muestra pequeñas zonas de reabsorción autolimitadas que son restauradas espontáneamente con cemento nuevo. Estas reabsorciones son de pequeño tamaño y se dan en la superficie externa de la raíz. Generalmente no se aprecian en la radiografía, y si lo hacen, se ven como pequeñas cavidades en la superficie radicular rodeadas de un espacio periodontal normal. Como la pulpa está vital y son reabsorciones autolimitadas, no precisa de tratamiento.

b) inflamatoria: se pierde parte del cemento, que es donde se inicia la reabsorción, y las cavidades reabsortivas progresan hasta la dentina, permitiendo que se espongan los túbulos dentinarios. Estos dejarán que los gérmenes de la pulpa infectada puedan llegar hasta el periodonto²⁷, estimulando una respuesta inflamatoria con tejido de granulación, numerosos linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. En este tipo de reabsorción radicular, por tanto, se ven lesiones reabsortivas tanto en el cemento como en la dentina, junto con inflamación del tejido periodontal adyacente. La reabsorción inflamatoria se puede observar radiográficamente a partir de las 2-3 semanas de su inicio, y se ven zonas de radiolucidez en las superficies proximales de la raíz y en el hueso contiguo. Cuando las cavidades de reabsorción inflamatoria están situadas por vestibular o por lingual, se las ve como formaciones radiolúcidas circulares¹³. Suele darse como consecuencia de un traumatismo que provoque la luxación del diente, y el grado de reabsorción estará íntimamente relacionado con el estadio de desarrollo radicular; así, los dientes con ápices abiertos serán más proclives a sufrirla, puesto que sus paredes dentinales son más delgadas y/o sus túbulos dentinales más anchos.

La reabsorción inflamatoria puede ser, a su vez, de dos clases²⁸:

b.1) *transitoria*: el estímulo que provoca el daño actúa con mínima intensidad y dura un corto período de tiempo; por lo que el defecto no se percibe radiológicamente y es reparado por cemento.

b.2) *progresiva*: el estímulo dura un largo tiempo y el resultado puede ser o bien la pérdida del diente a los pocos meses (por exposición del conducto pulpar)²⁹; o bien

que al detenerse el estímulo infeccioso, se da la sustitución de la zona afectada por un tejido similar al hueso, con la consiguiente anquilosis. Este último caso se correspondería con la reabsorción sustitutiva.

Con tal de minimizar o prevenir la RRE inflamatoria, es imprescindible eliminar las bacterias presentes en el conducto radicular. Tras un traumatismo que haya provocado luxación, en dientes con ápice abierto podríamos esperar la revascularización, pero en dientes con ápice cerrado, dado que las posibilidades de revascularización son mínimas, se procederá al tratamiento endodóntico de los mismos¹³.

c) de reemplazo o sustitutiva: es cuando el tejido dentario reabsorbido se reemplaza por hueso, lo que denominamos anquilosis. Esto se da a partir de una reacción inflamatoria que puede ser consecuencia de un traumatismo, que provoca que haya una zona de la raíz desprovista de cemento, por lo que las células vecinas –las precursoras óseas, más que los fibroblastos–, compiten por repoblarla, poniendo en contacto el hueso con la raíz, sin que exista el ligamento periodontal. Histológicamente se ve una unión directa entre el hueso y la raíz; y la estructura dental es reemplazada gradualmente por hueso¹³.

Radiográficamente la desaparición del espacio periodontal y la reabsorción progresiva radicular son hallazgos típicos^{13,30,31}.

La anquilosis es irreversible, y no tiene tratamiento, aunque se han descrito varias opciones terapéuticas para intentar solventarla, como luxar el diente con un fórceps y aplicarle tratamiento ortodóntico³²; hacer la decoronación del diente y dejar el resto radicular manteniendo el nivel de hueso alveolar para la colocación de un implante en el futuro^{33,34}; hacer un reimplante autoaloplástico haciendo la extracción del diente y colocándole un poste de forma retrógrada a través del ápice para reimplantarlo a continuación³⁵; extraer el diente y reposicionarlo³⁶; o bien extraerlo y poner un implante¹³.

La reabsorción radicular después del tratamiento ortodóntico puede considerarse una reabsorción superficial o una reabsorción inflamatoria transitoria, rara vez se describe como una reabsorción por reemplazo^{30,37}.

Se ha descrito un cuarto tipo de RRE desde el punto de vista anatomopatológico, denominado por Heithersay³⁸ como reabsorción cervical invasiva, aunque diversos autores la habían descrito ya con otros nombres.

d) reabsorción cervical externa invasiva: tiene, como su nombre indica, una naturaleza agresiva e invasiva. Se localiza, a diferencia del resto de las RRE, que suelen encontrarse en el tercio apical de la raíz, en el límite inferior de la unión epitelial del diente a nivel de la región cervical³⁹. Se trata de una reacción post-traumática tardía de patogenia desconocida, como consecuencia de una reacción inflamatoria del ligamento periodontal que produce daño en la estructura cementaria protectora de la superficie dentinaria. En este tipo de reabsorción, la pulpa no juega papel alguno.

Es una reabsorción asintomática y normalmente se detecta en una revisión de rutina. Su apariencia radiográfica es bastante variable. Si el proceso se origina en zonas proximales, se ven unas pequeñas sombras en la raíz.

Las reabsorciones cervicales pequeñas suelen tener un buen pronóstico. En cuanto a su tratamiento, se recomienda eliminar el tejido inflamatorio con una cureta en el caso de que la reabsorción sea pequeña, regularizando los bordes del diente con una fresa y restaurando la lesión con composite. Si la reabsorción cervical invade la dentina hasta el tercio superior de la raíz, se tendrá que levantar un colgajo para curetear la zona y restaurarla con composite. En casos de reabsorción cervical muy avanzada, se requerirá la endodoncia¹³.

1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Se ha demostrado que la reabsorción radicular es muy frecuente, siendo la RRE más prevalente que la RRI²³. Ya en los años 50 se hicieron estudios para examinar la presencia de reabsorción radicular en los dientes de individuos fallecidos, y se concluyó que entre el 86 y el 100% de esos dientes presentaban algún tipo de reabsorción radicular, aunque fuera de poca intensidad⁴⁰. Realizada la misma revisión sobre casos tratados ortodóncicamente, se observó que el 92% de los dientes presentaban alguna reabsorción, un porcentaje algo más elevado que el de la población normal; e incluso se encontró una alta correlación entre la existencia de reabsorción pre-tratamiento y una mayor intensidad de reabsorción post-tratamiento¹⁶.

Se calcula que entre 1/10 y 1/3 parte de las RRE se producen en base a los movimientos ortodóncicos⁴¹⁻⁴³, pero entre el 7 y el 13% de los individuos que no han sido sometidos a tratamiento ortodóncico padecen reabsorción radicular apical externa en algún grado de severidad, probablemente debido en parte a las fuerzas oclusales⁴⁴. Se ha asociado la aparición de RRE en individuos que no hayan recibido tratamiento ortodóncico con ausencias dentarias, bolsas periodontales incrementadas, y alturas de cresta ósea reducidas⁴⁴. Individuos con onicofagia crónica, bruxismo, mordida abierta anterior con hábito lingual concomitante han sido también relacionados con la aparición de RRE antes de iniciarse el tratamiento de ortodoncia⁴⁵.

Por otro lado, no se han descrito diferencias de prevalencia significativas en cuanto a la reabsorción radicular en relación al sexo⁴⁶.

1.1.4. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS IMPLICADAS

1.1.4.1. Cemento radicular

El cemento radicular es un tejido conectivo mesenquimal duro que cubre externamente las raíces de los dientes y constituye un elemento de anclaje para el ligamento periodontal. A diferencia del hueso, es un tejido avascular y carente de inervación. Se halla firmemente unido a la dentina en su superficie interna, y se continúa con el ligamento periodontal en su superficie externa; siendo su función principal proporcionar fijación a las fibras de colágeno del ligamento periodontal. El grosor del cemento varía de unas zonas de la raíz a otras. Alcanza su máximo grosor en los ápices de las raíces (50-200µm) y en las zonas interradiculares de los dientes con más de una raíz; se puede observar un menor grosor a nivel cervical (10-50µm). Contiene material inorgánico, principalmente hidroxapatita organizada en forma de cristales finos y laminares similares a los del hueso; orgánico, fundamentalmente colágeno y sustancia fundamental; y agua.

Se distinguen dos tipos de cemento, el celular y el acelular. El cemento acelular se sitúa inmediatamente vecino a la dentina radicular en una capa delgada, mientras que el cemento celular suele cubrir el tercio apical de la raíz y se sitúa por encima del cemento acelular. Las células que hay en el cemento celular son los cementoblastos y los cementocitos. Los cementoblastos son los encargados de formar cemento y se encuentran en la superficie de la raíz entre los haces de fibras del ligamento periodontal.

La formación de cemento se realiza a lo largo de toda la vida y se alterna con fases de reposo. Así pues, se pueden observar cementoblastos en período de actividad o reposo. Al formarse el cemento acelular, los cementoblastos se van retirando, dejando la matriz que luego se mineraliza, denominada matriz cementoide. Sin embargo, cuando se forma el cemento celular, los cementoblastos quedan atrapados en lagunas dentro de la matriz y entonces se les llama cementocitos. Los cementocitos poseen prolongaciones citoplasmáticas que ocupan unos canalículos en la matriz del cemento. Dada la avascularización del cemento, estas prolongaciones se dirigen al ligamento periodontal para obtener nutrientes. Con el tiempo, al irse formando más cemento, estas células quedan atrapadas y degeneran, dejando lagunas vacías^{13,47}.

1.1.4.2. Dentina

La dentina es el tejido que constituye la mayor parte del volumen del diente. En la corona está cubierta por esmalte, y en la raíz por cemento. Se trata de un tejido conjuntivo duro que está compuesto, en peso, por un 70% de material inorgánico, principalmente cristales de hidroxapatita que contienen flúor y carbonatos; un 20% de material orgánico, sobretodo colágeno; y un 22% de agua.

La dentina es muy permeable y se encuentra atravesada por los túbulos dentinarios en todo su espesor. Estas estructuras tubulares contienen las prolongaciones citoplasmáticas de los odontoblastos, cuyos cuerpos celulares se encuentran formando el límite externo de la pulpa.

Hay tres tipos de dentina: la primaria, que es la primera capa de dentina que se forma; la secundaria, que se forma una vez ya se ha formado la raíz dentaria y está menos mineralizada que la primaria; y la terciaria o neodentina, que se produce como reacción a estímulos nocivos.

La predentina es la matriz de la dentina no mineralizada que se encuentra en la periferia de la dentina que limita con la pulpa⁴⁷.

1.1.4.3. Ligamento periodontal

El ligamento periodontal es un tejido conectivo que está formado básicamente por fibras de colágeno dispuestas en haces de fibras principales o de Sharpey. La mayoría de estas fibras se insertan en la superficie del cemento radicular y en la lámina dura del hueso alveolar, atravesando todo el espacio periodontal y ramificándose en

forma de escalera. Las arterias dentarias le dan aporte vascular al ligamento periodontal, emitiendo ramas hacia la parte apical del ligamento y del hueso antes de penetrar por el foramen apical.

Además de fibras colágenas, el ligamento periodontal también presenta componentes celulares de gran importancia. Estos son células mesenquimales indiferenciadas que se encuentran alrededor de los vasos, y fibroblastos que envuelven a las fibras de Sharpey. Los fibroblastos son los encargados de la formación, el mantenimiento y la remodelación de estas fibras, que se renuevan constantemente durante la función normal^{13,31} (Figura 1).

1.1.4.4. Hueso alveolar

El hueso alveolar constituye el medio de unión para las fibras colágenas del ligamento periodontal. Su pared alveolar, espacios medulares y conductos de Havers contienen osteoclastos, que son las células responsables, junto con los osteoblastos, de la remodelación del hueso¹³.

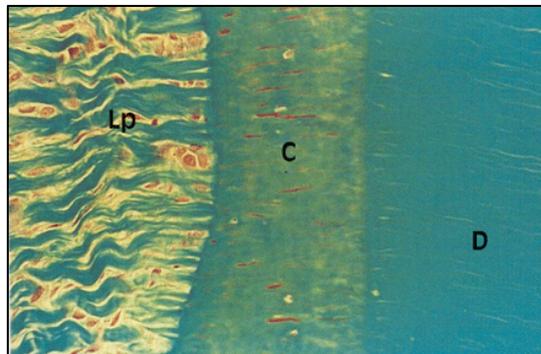


Figura 1. Imagen histológica del ligamento periodontal, cemento y dentina (tricrómico de Masson 20X).
D: dentina; C: cemento; Lp: ligamento periodontal. Tomado de³¹.

1.1.5. ESTRUCTURAS CELULARES IMPLICADAS

1.1.5.1. Osteoclastos y odontoclastos

Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas, que contienen numerosos lisosomas y alta polaridad²⁹. En su superficie ventral presentan invaginaciones de la membrana citoplasmática, que dan lugar a sus característicos bordes arrugados que les

permiten adherirse a la superficie ósea. La actividad de estas células clásticas se regula por una serie de marcadores moleculares, de entre los cuales destacan: los TRAP receptores de calcitonina (CTR), los receptores de vitronectina (VTR), la catepsina k (CTPk), la protoadenosina vacuolar trifosfatasa (VPATA-asa) y la anhidrasa carbónica II (CAI II)⁴⁸.

Los odontoclastos son los principales responsables de la reabsorción radicular, ya sea interna o externa. De forma parecida a los osteoclastos que reabsorben el hueso, los odontoclastos reabsorben las raíces dentales^{37,49,50}. Los odontoclastos se diferencian a partir de las células progenitoras circulantes que residen en la pulpa dental y en el ligamento periodontal. Poseen características similares a los osteoclastos⁴, como la expresión de catepsina K, catepsina D, TRAP (fosfatasa ácida tartrato-resistente), MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz de tipo 9), H⁺-ATPasa (ATPasa transportadora de protones), y sus bordes rugosos. No obstante, los odontoclastos se diferencian en algunos aspectos de los osteoclastos. En cuanto a su estructura celular, los odontoclastos son más pequeños y son menos multinucleados que los osteoclastos. Además, las lagunas reabsortivas formadas por los odontoclastos en el tejido duro radicular son de menor tamaño que las que forman los osteoclastos en el hueso⁵¹⁻⁵³ (Figura 2).

Ambos tipos celulares son capaces de liberar enzimas hidrolíticas en las lagunas de reabsorción, y poseen un potencial de degradación lisosomal sobre las matrices orgánicas colágenas y no colágenas⁵².

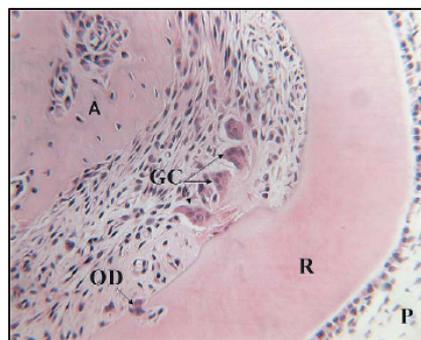


Figura 2. Microfotografía mostrando células gigantes multinucleadas (GC) en contacto con un área hialinizada del ligamento periodontal y odontoclastos (OD) asociados con reabsorción radicular superficial. Magnificación de 60X. R: raíz, P: pulpa; A: hueso alveolar. Tomado de⁵³.

1.1.6. FISIOPATOLOGÍA Y REGULACIÓN MOLECULAR

Los procesos moleculares que regulan las vías de activación de los odontoclastos, comparten receptores específicos implicados en la modulación osteoclástica a nivel del hueso alveolar. En el caso de los odontoclastos, la interacción competitiva entre las dos moléculas antagonistas, RANKL (ligando receptor del activador del factor nuclear kappa beta) y OPG (osteoprotegerina) determina en gran medida la activación, proliferación y supervivencia de estas células⁵⁴. Estas dos moléculas son citoquinas que se encuentran en un equilibrio oscilante, con aumento de una o de otra, hecho que determinará que se de la unión efectiva de RANKL o bien de OPG al receptor RANK (receptor del activador del factor nuclear kappa beta), que se encuentra en la superficie de los odontoclastos⁵⁵. En condiciones patológicas con daño previo sobre la superficie radicular y no coexistencia con un tratamiento ortodóncico, cuanto más elevados sean los niveles del factor RANKL, más actividad, capacidad reabsortiva y número de odontoclastos habrán sobre la superficie radicular. Por el contrario, cuanto más OPG esté presente, existirá una mayor inhibición odontoclástica con una limitación en el proceso de reabsorción radicular patológica⁵⁴. El ligando RANKL es secretado por diversas células: los cementoblastos, odontoblastos, ameloblastos, células del ligamento periodontal y células fibroblásticas de la pulpa⁵⁶. La OPG, es secretada por los cementoblastos, ameloblastos y células de la pulpa. Estos últimos tres grupos celulares, se encargan además de la secreción de M-CSF (el factor estimulador de colonias de macrófagos), que es necesario, junto con el RANKL, para la diferenciación de los odontoclastos^{55,57}. Así pues, la regulación molecular de la diferenciación, activación, y aumento de supervivencia de los odontoclastos viene determinada por las estirpes celulares nombradas y por variaciones en el equilibrio de todos estos factores (Figura 3).

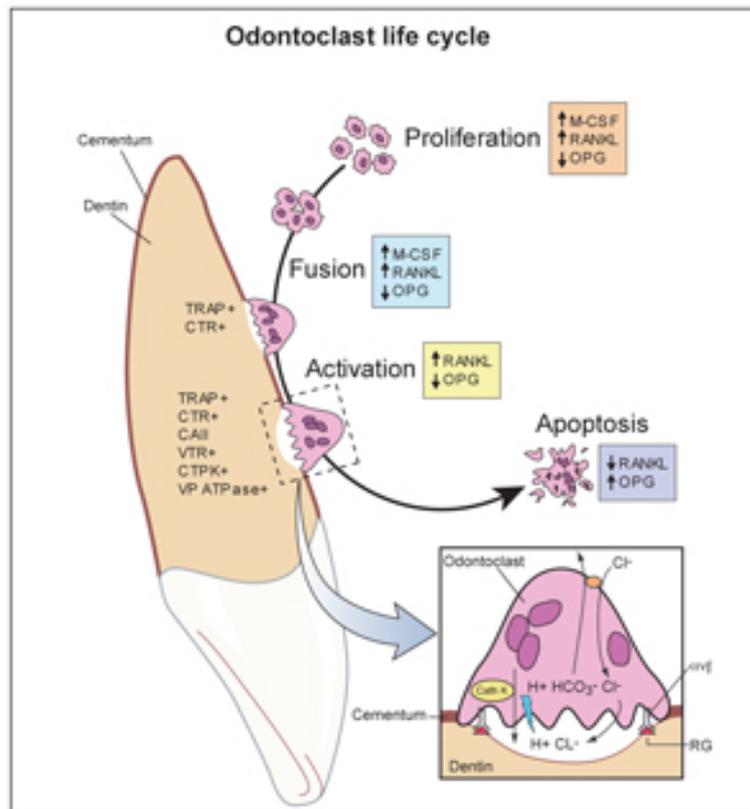


Figura 3. Esquema que muestra el ciclo de vida del odontoclasto y su regulación molecular. Tomado de⁵⁸.

Aunque los mecanismos moleculares descritos, con la existencia de un equilibrio decantado hacia la producción de RANKL unido al receptor RANK en la superficie de los odontoclastos, son necesarios para que se desarrolle la reabsorción radicular, no son suficientes. Paralelamente, deben coexistir ciertas alteraciones a nivel del ligamento periodontal debidas a una agresión física, molecular o mixta, que induzcan la liberación de tejido mineralizado a nivel de la estructura cementaria y que sirvan de sustrato sobre el cual el odontoclasto sea capaz de unirse de modo específico¹³.

El hecho de que las reabsorciones se produzcan en unos sitios y en otros no, se da porque los odontoclastos sólo son capaces de atacar tejidos mineralizados, puesto que no pueden adherirse sobre superficies colágenas no mineralizadas³⁷. En condiciones normales, el cemento y la dentina están protegidos del ataque odontoclástico por una capa de tejido no mineralizado que les envuelve, el precemento y la predentina respectivamente. La raíz dental se encuentra recubierta por fibras colágenas, cementoblastos y una fina capa de tejido cementoide (con un alto contenido orgánico y poco mineralizado) bajo la capa protectora de cementoblastos. Bajo el tejido cementoide

se encuentra el cemento, que es más resistente a la reabsorción que la dentina, y supone una protección que debe ser destruida para que comience el proceso de la reabsorción radicular^{37,59}. Los cementoblastos, en condiciones fisiológicas, liberan altas concentraciones de OPG, protegiendo de este modo al diente de la reabsorción por parte de los odontoclastos. Aún y así, los cementoblastos son capaces también de secretar RANKL⁶⁰. Para que se mantenga y se proteja la superficie radicular de la reabsorción, se considera imprescindible que el conjunto de estas estructuras se mantenga íntegro⁵⁵.

A diferencia de lo que ocurre en el hueso, que es un tejido muy vascularizado, con gran contenido celular y, por tanto, rico en citoquinas proinflamatorias; el cemento y la dentina son tejidos altamente matriciales, con deficiencia vascular y, por tanto, con reducido aporte de citoquinas proinflamatorias en situaciones basales⁴⁹. Pero cuando se daña el ligamento periodontal, ya sea consecuencia de un trauma o de cualquier otra noxa, se rompe la integridad física de sus fibras, hecho que provoca que se liberen mediadores proinflamatorios como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estos mediadores inducen la producción de enzimas reabsortivas de la matriz, como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), y no de sus inhibidores, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs)⁶¹, facilitando de este modo que se de el medio adecuado para que se desencadene el inicio de la reabsorción radicular, a través de la pérdida de fibras de colágeno del ligamento periodontal⁵⁵. Las células del ligamento periodontal, los osteoblastos, los odontoclastos y los osteoclastos, son los responsables de la producción de estas enzimas pro-reabsortivas^{61,62}.

Una vez desencadenado el proceso de reabsorción patológica con la degradación de las fibras colágenas, la exposición de cemento implicará la exposición de proteínas de la matriz extracelular como la osteopontina (OPN) y la sialoproteína ósea. Estas proteínas actúan como señales químicas para la activación y adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular^{49,63}.

Así pues, una vez los odontoclastos han sido diferenciados y activados a través de la vía RANK/RANKL/OPG (con predominio de RANKL unido al receptor RANK), y han sido capaces de adherirse a la superficie del diente tras la reabsorción de las fibras colágenas y la exposición de la OPN en el cemento; empiezan a desmineralizar los cristales de hidroxiapatita a nivel extracelular mediante actividad H⁺-ATPasa, produciendo la degradación del componente proteico dentinario a través de la acción de la catepsina K y la metaloproteinasa de la matriz de tipo 9 (MMP-9)⁶⁴. Cuando la

reabsorción está avanzada y ya se han degradado la predentina y la dentina, los odontoclastos pierden sus bordes rugosos de membrana, por lo que se desprenden de las áreas reabsortivas⁴.

En definitiva, la agresión sobre el ligamento periodontal y las estructuras mencionadas, implica la sucesión de los eventos moleculares descritos, con elevación de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y TNF- α , y la subsecuente activación en la secreción de MMPs y RANKL. Por un lado, este ambiente rico en citoquinas proinflamatorias sería el propicio para el aumento en la diferenciación, proliferación y activación de los odontoclastos, mientras que la propia agresión sobre la barrera colágena, cementoide y cemento induciría la adhesión facilitada de los mismos a la superficie radicular con un aumento de la capacidad reabsortiva una vez alcanzada la superficie radicular dentinaria, más susceptible a la reabsorción en base a su composición estructural^{13,55} (Figura 4).

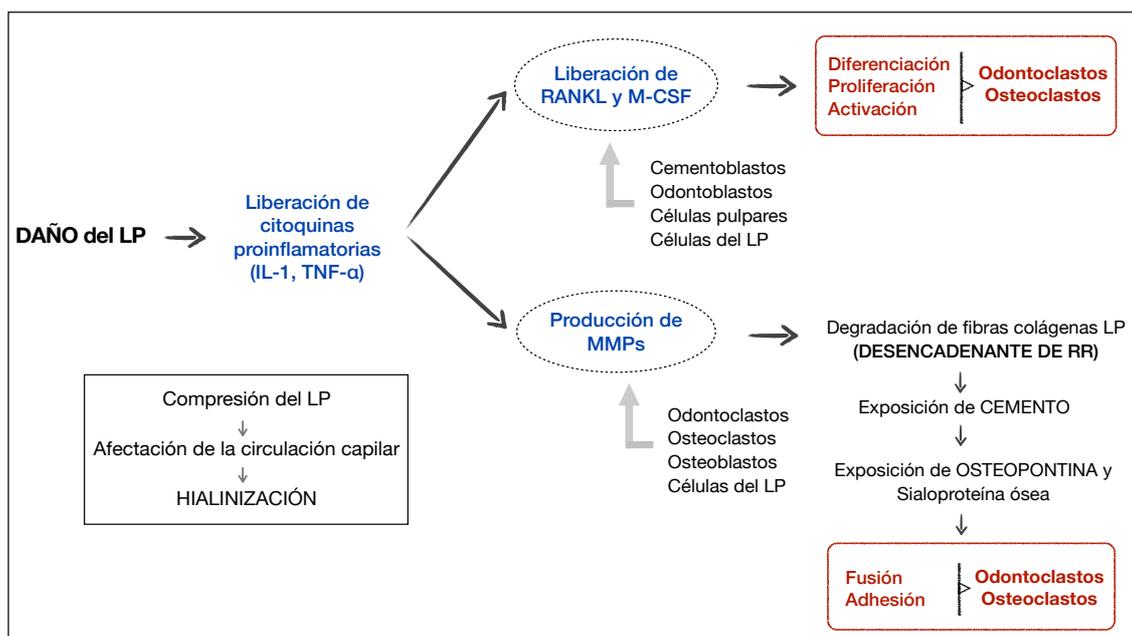


Figura 4. Esquema que muestra la fisiopatología de la reabsorción radicular y las células y reguladores moleculares implicados en este proceso. Una agresión física y/o bacteriana sobre el ligamento periodontal provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α), desencadenando por un lado la liberación de RANKL y M-CSF –por parte de los cementoblastos, odontoblastos, células de la pulpa y células del ligamento periodontal– y la consiguiente diferenciación, proliferación y activación de los odontoclastos y osteoclastos; y por otro lado la producción de MMPs –por parte de los odontoclastos, osteoclastos, células del ligamento periodontal y osteoblastos– y la consiguiente degradación de fibras colágenas del ligamento periodontal (considerándose el desencadenante de la reabsorción radicular), la exposición de cemento, la exposición de OPN y sialoproteína ósea y la fusión y adhesión a la superficie radicular de los odontoclastos y osteoclastos.

1.2. LA REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA EN ORTODONCIA

La aplicación de fuerzas ortodóncicas en los dientes induce a un proceso local que incluye todas las características de inflamación⁶⁵: rubor, calor, tumor, dolor y, en menor grado, inhibición de la función. Esta inflamación, que es imprescindible para el movimiento dental, es el componente fundamental de la reabsorción radicular. Por este motivo, la reabsorción radicular apical externa (RRAE) inducida por el tratamiento ortodóncico, es denominada por diversos autores reabsorción radicular inflamatoria inducida ortodóncicamente (RRIIO)³.

La RRAE se define como la pérdida patológica de material dentario a nivel del ápice de la raíz dental, producida como consecuencia del movimiento dentario ortodóncico. Este tipo de condición patológica es uno de los efectos secundarios indeseables más frecuentemente ligados al tratamiento ortodóncico^{3,49,66}. Esto sitúa a la población ortodóncica como población de riesgo a padecer un leve, moderado o severo acortamiento de las raíces dentales frente a los no sometidos a tratamiento ortodóncico⁴⁴. Aunque algunos de estos pacientes presenten una afectación no significativa e indetectable desde un punto de vista clínico, otros llegan a sufrir un grado de reabsorción radicular importante que conlleva a un acortamiento radicular permanente y requiere de interrupción o intervención durante el tratamiento ortodóncico⁶⁶.

Así pues, la RRAE es una consecuencia iatrogénica indeseable, en ocasiones impredecible e inevitable, del tratamiento ortodóncico^{66,67}. A pesar de ello, la culpa de su aparición suele atribuirse al ortodoncista. Un estudio demostró que la mayoría de dentistas generales y otros especialistas dentales percibían la reabsorción apical externa como un fenómeno evitable, y responsabilizaban al ortodoncista por su manifestación¹². No es infrecuente para un ortodoncista ser demandado por haber causado supuestamente esta alteración, ya que esta tiene importancia clínica, especialmente cuando coincide con la pérdida de hueso alveolar⁶⁸.

Pese a que la existencia de la reabsorción radicular apical externa ha sido descrita en la literatura desde el año 1856⁶⁹ y pese a todos los trabajos realizados desde entonces, su etiología y fisiopatología no han sido evidenciadas en su totalidad. Se han relacionado diversos factores con la RRAE, tanto biológicos como mecánicos, como posibles

causantes o favorecedores de la aparición de esta alteración, por lo que se la considera un fenómeno multifactorial⁶⁶.

Dada su alta prevalencia y sus implicaciones tanto clínicas como medicolegales, la RRAE es considerada un fenómeno de gran importancia en el ámbito de la ortodoncia.

1.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde mitades del siglo XIX se han descrito estudios que han demostrado la asociación entre la reabsorción radicular y el movimiento dentario ortodónico^{69,70}. De finales del siglo XX destaca el trabajo de Linge y Linge⁴¹, en el que se estudiaron 485 pacientes que habían sido tratados con ortodoncia, y a los que se les detectó una pérdida apical media de 0.7mm en el incisivo central superior derecho y de 1.0mm en ambos incisivos laterales; el 7.1% de los incisivos examinados presentaba una lesión apical mayor o igual a 3mm.

En los años más recientes, las cifras de prevalencia han disminuido. Remington y colaboradores⁷¹ señalaron, tras un estudio radiográfico, la escasez de reabsorción después de terminar el tratamiento de ortodoncia convencional con fuerzas ligeras y medias. Kalley y Phillips⁷², a su vez, tras analizar una muestra de 200 pacientes tratados con arco de canto, describieron que un 3% de los individuos presentaban una lesión mayor a un 25% de la longitud radicular total de los incisivos; mientras que la reabsorción radicular grave en otros dientes era despreciable. En el momento actual, para la mayoría de los autores, las cifras de pérdida de estructura radicular tras el tratamiento varían entre 0.7 y 1.6mm^{30,73}.

Probablemente, el tipo e intensidad de las fuerzas aplicadas en los tratamientos realizados en la primera mitad del siglo XX, eran muy distintos de los que se utilizan actualmente, en los que predominan fuerzas ligeras, de corta duración y dirección adecuada, mediante aditamentos de menos fricción y elementos activos de gran elasticidad³⁰. Sin embargo, los métodos diagnósticos han mejorado mucho en los últimos años, de forma que hoy se pueden detectar grados de reabsorción mucho más leves⁷⁴.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cemento radicular no suele sufrir reabsorciones apreciables; sin embargo, cuando aplicamos fuerzas ortodóncicas, en ocasiones se produce una excesiva reabsorción de esta estructura pudiendo afectar a la capa dentinal⁷⁵. En esta línea, la prevalencia de reabsorción radicular como consecuencia de aplicación de fuerzas ortodóncicas, es elevada⁷⁶.

Lupi y colaboradores⁷⁷ detallaron que la incidencia de la RRAE era del 15% antes de empezar el tratamiento de ortodoncia, y del 73% después. En la mayoría de los casos, la pérdida de estructura radicular era mínima y clínicamente insignificante según estos autores.

Actualmente se cree que entre el 80%⁷⁸ y el 93%⁷⁹ de los adolescentes tratados con ortodoncia, experimentan alguna forma de reabsorción radicular. Entre un 15%⁷⁹ y un 16.5%⁴¹ de los mismos, presenta una reabsorción radicular moderada o severa (>2mm o <1/3 de la longitud radicular) en al menos un diente, y entre un 3%^{80,81} y un 17%^{79,81-83} presentan una reabsorción radicular casi extrema (>3mm) en algún diente. Más de un estudio ha descrito que la RRAE extrema se da en el 5% de los pacientes ortodóncicos, los cuales presentan una reabsorción superior a 5mm⁸⁴⁻⁸⁶. Estos 5mm supondrían para una raíz de un incisivo central de tamaño promedio de 16,5mm, el 30% de su longitud radicular⁸⁵. Asimismo, se ha descrito la presencia de una reabsorción generalizada de más de 3mm en el 4% de los pacientes; y el hecho de que al menos el 5% de los adultos y el 2% de los adolescentes, son propensos a tener uno o más dientes con una reabsorción mayor a 5mm durante el tratamiento ortodóncico con aparatología fija^{82,87}.

Se han aportado múltiples datos epidemiológicos de la RRAE por distintos autores, ya que diferentes técnicas diagnósticas son empleadas en cada estudio. Así, algunos estudios histológicos describen que en más del 90% de los dientes tratados ortodóncicamente se da RRAE. Porcentajes más bajos han sido descritos cuando el diagnóstico se ha hecho radiológicamente⁸⁸. Cuando se usan radiografías periapicales o panorámicas, se observa RRAE en el 6%-13% de los dientes⁸⁹, y suele ser de una extensión inferior a 2.5mm^{41,73,82}.

Los incisivos laterales superiores son los dientes que presentan más reabsorción apical, seguidos de los incisivos centrales superiores. A este respecto, el incisivo superior es el

diente que se mueve distancias más extensas en el tratamiento ortodóncico, siendo el movimiento dentario total uno de los principales factores de riesgo a la RRAE apuntados en un meta-análisis⁶⁸. Se calcula que la pérdida media de la longitud radicular en estos dientes es de 1.4mm⁹⁰. Después de estos, los incisivos inferiores, seguidos de los primeros molares inferiores, los segundos premolares inferiores y los segundos premolares superiores, son los que presentan un grado mayor de RRAE^{30,68}.

1.2.3. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos precisos del desencadenamiento de la RRAE todavía no se han comprendido en su totalidad, por lo que son numerosos los puntos a determinar y aclarar en futuros estudios en este campo⁴⁹.

Cuando se aplican las fuerzas ortodóncicas, éstas actúan de forma similar en el hueso y en el cemento, aunque el cemento es más resistente a la reabsorción comparado con el hueso³⁷. Gracias a esto es factible el movimiento dentario que se realiza con aparatología ortodóncica. Aunque la composición química del hueso alveolar y del cemento sea similar, el cemento no tiene vascularización y su capacidad de remodelación es mínima; por lo que el cemento posee un metabolismo independiente del calcio y una capacidad de intercambio celular muy pequeña. Por lo contrario, el hueso alveolar presenta un remodelado elevado, y la presencia constante de osteoblastos en contraposición con los escasos cementoblastos, facilita la plasticidad ósea en respuesta a los estímulos mecánicos¹⁵.

Se considera que la reabsorción radicular externa en ortodoncia se da como consecuencia de un proceso inflamatorio originado en las estructuras de soporte periodontales de los dientes durante la aplicación de fuerzas ortodóncicas. Este proceso inflamatorio es el que determinará las modificaciones biológicas que acompañan al movimiento dentario, convirtiendo el estímulo mecánico producido por los aparatos en cambios celulares capaces de generar remodelación del hueso y de las fibras colágenas³. La RRAE, pues, es consecuencia del daño que sufre el ligamento periodontal debido a la compresión que se le aplica durante el movimiento dentario provocado, lo que determina la afectación de la circulación capilar, dando lugar a un fenómeno de necrosis aséptica más conocido como hialinización^{91,92}. La superficie radicular más próxima al tejido hialinizado, que es la capa de cementoblastos que cubren el cementoide, puede ser lesionada durante la remoción de este tejido hialinizado⁹³. Este proceso de

reabsorción continúa hasta que se elimina por completo el tejido hialinizado, o bien hasta que los niveles de fuerza decrecen³.

Una vez desencadenado este proceso inflamatorio controlado en la región periodontal, se produce la sucesión de los fenómenos moleculares descritos que van a determinar el grado de reabsorción ósea y radicular. Aumenta la vascularización de la zona por una elevación del factor de crecimiento endotelial vascular⁹⁴ con la consecuente presencia de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁹⁵, la interleuquina-1 (IL-1), y la prostaglandina E2⁹⁶. Esta última produce una disminución de la síntesis de colágeno e incrementa el AMP cíclico (AMPc), que desempeña un papel crucial en la reabsorción ósea, transformando una señal mecánica en una respuesta celular³⁷. Esto es así porque la respuesta del hueso a la presión incluye un incremento en los niveles de AMPc, que inducirá a la conversión de las células monocíticas a osteoclastos durante el movimiento dental¹⁵.

Además de la liberación de los reguladores moleculares citados, también se da la liberación de RANKL, que se une al receptor RANK de la superficie de los odontoclastos promoviendo su activación; la producción de MMPs, que conllevan a la degradación de las fibras de colágeno; la posterior exposición de cemento; y la actuación de la OPN, que promueve la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular. A partir de aquí es cuando se da el inicio de la RRAE propiamente dicha.

Anteriormente se creía que las únicas células responsables de la aparición de la RRAE eran los osteoclastos y los osteoblastos, pero actualmente sabemos que la célula principalmente causante de la reabsorción radicular es el odontoclasto, y que existen otras células involucradas en el proceso tales como células mononucleadas no clásticas, células similares a los fibroblastos, células similares a los macrófagos, células gigantes multinucleadas sin reborde estriado, y células multinucleadas con reborde estriado y actividad clástica³. Las células mononucleares no clásticas, denominadas TRAP-negativas porque no contienen la enzima fosfatasa ácida resistente al tartrato típica de las células clásticas, son las primeras en intervenir en la remoción del tejido hialinizado^{92,97}. Las células mononucleadas similares a los macrófagos y las células gigantes multinucleadas, ambas TRAP-negativas, son responsables de la remoción del tejido necrótico y de la reabsorción de algunas zonas del cemento radicular. Las células similares a los fibroblastos descomponen el tejido cementoide 24 horas después de la

aplicación de la fuerza mediante su actividad fagocitaria y colagenolítica. Por su parte, las células multinucleadas de actividad clástica TRAP-positivas, como los odontoclastos, son siempre las últimas en llegar al lugar dañado y se localizan especialmente en las lagunas de reabsorción. Una vez alcanzada la superficie radicular atacada, tras la eliminación del tejido necrótico, continúa la remoción del cemento³⁷.

El paso del proceso reabsortivo al reparativo está regulado por la aparición de las células similares a los fibroblastos, que inicialmente desempeñan su acción reparativa en las áreas periféricas de las lagunas de reabsorción, mientras en su centro continúa la actividad de las células multinucleadas con actividad clástica.

Una vez eliminada la fuerza ortodóncica, la acción clástica radicular proseguirá en el caso de que todavía persista tejido necrótico. Esto demuestra que existe una estrecha asociación entre la persistencia del tejido necrótico y la reabsorción radicular. En cambio, la actividad clástica cederá y se producirá un proceso de reparación en el caso de que se haya eliminado totalmente el área de hialinización cuando se suprime la fuerza ortodóncica³.

En la estructura radicular, en un inicio, las zonas de reabsorción presentan una disposición circunferencial en torno a la zona de hialinización; extendiéndose al cabo de 3-4 días también a la parte interna de la misma⁹¹. La reabsorción radicular inicial está mediada por las células vecinas, no es muy extensa ni profunda, y se pone de manifiesto en forma de lagunas sacabocados limitadas al cemento. Con rapidez las fibras periodontales se introducen en las lagunas y vehiculizan la sustancia mineral que da lugar al cemento de reparación o cementoide^{98,99}.

La reabsorción radicular detectable histológicamente puede ser un paso preliminar a la RRAE, que es permanente y detectable radiológicamente. Cuando la reabsorción radicular excede la capacidad reparadora del cemento, es cuando verdaderamente se define la RRAE inducida por ortodoncia. Este proceso patológico se inicia en el cemento, y puede progresar afectando a la dentina después. Las lagunas desencadenadas por las fuerzas ortodóncicas –que hacen que el diente esté sujeto a fuerzas de direcciones alternas de modo parafuncional–, se caracterizan porque rompen los límites del cemento y se pueden propagar invadiendo la dentina¹⁰⁰. Una vez alcanzada la misma, se favorece el incremento de actividad odontoclástica, por lo que las lesiones se proyectan más en profundidad que en superficie, formando verdaderas cavitaciones en

la raíz¹. Esto dificulta su reparación y conlleva a una rotura del equilibrio entre reabsorción-reparación, originándose una pérdida evidente de la estructura radicular.

La capacidad de reparación de las lesiones reabsortivas dependerá del grado de reversibilidad de la reabsorción, ya que existe un grado a partir del cual la lesión no se puede reparar; así como de la duración de la fase activa de reabsorción y de los movimientos de ida y vuelta del diente¹⁰¹. Es destacable el hecho de que no se han observado diferencias entre el cemento de reparación y el cemento que fisiológicamente forma parte del tercio apical de la raíz³.

La reparación de las lagunas reabsortivas se produce en un 35% de los casos al cabo de dos semanas, y en un 82%, 6 semanas después de la aparición de la fuerza¹⁰². La reparación se inicia desde todas las direcciones y comienza con el depósito del cemento, primero acelular y luego celular³. Estas lagunas aparecen sobre todo en el lado de presión y rara vez en el de tensión³⁷. Por ello se ha postulado que las reabsorciones relacionadas con el tratamiento ortodóncico se producen en las mismas áreas donde se originan las reabsorciones fisiológicas. Tras la aplicación de la fuerza, estas lesiones tardan entre 10 y 35 días en aparecer, pero por lo general no pueden detectarse radiográficamente mediante técnicas de imagen convencionales, especialmente si se localizan en las superficies lingual y bucal del diente. Sólo se detectarán con precisión las que asientan en la zona más apical³⁷.

Las lagunas que se localizan en el cemento se reparan totalmente, y las de la dentina se cubren por una fina capa de cemento que confiere una forma irregular a la raíz. Entonces, el ligamento periodontal adquiere su anchura convencional. La remodelación del contorno radicular va seguida por la del hueso, lo que hace aumentar el anclaje del diente sin comprometer su función¹⁰³.

1.2.4. ETIOLOGÍA

La etiología de la RRAE es multifactorial. Todavía no se conocen con exactitud los determinantes de su aparición, pero se han descrito a lo largo de los años una serie de factores relacionados con su inicio y su extensión. Estos factores pueden ser individuo-dependientes o biológicos, o tratamiento-dependientes o mecánicos^{5,49}. De entre los factores individuo-dependientes descritos hasta el momento, destacan las variaciones genéticas interindividuales¹⁰⁴, a las que dedicaremos buena parte de este trabajo de investigación. Por otro lado, los distintos factores tratamiento-dependientes

en ortodoncia como la magnitud y frecuencia de aplicación de las fuerzas, la duración del tratamiento, la dirección del movimiento, y el tipo de aparatología, entre otros^{5,37}, provocan una serie de efectos que han sido extensamente abordados científicamente pero que no habían sido consensuados hasta la reciente publicación de una revisión crítica sobre los mismos⁶. En esta revisión se analizaron 144 artículos (de entre los cuales tan solo 13 de ellos cumplieron los criterios de inclusión), determinando a modo de conclusión los primordiales factores implicados. Según estos autores, los factores individuo-dependientes se subdividen en dos grupos, los factores individuales y los factores dentarios y oclusales. Los factores tratamiento-dependientes serán, como su nombre indica, los factores relativos al tratamiento ortodóncico.

1.2.4.1. Factores individuales

a) Genética

Aunque ya se ha confirmado la existencia de un claro componente genético en la aparición de la RRAE, continúan realizándose numerosos estudios en la actualidad para determinar con más precisión el perfil genético predisponente en relación al padecimiento de esta patología tras el tratamiento de ortodoncia^{8,104-107}. A este respecto, son numerosos los estudios en la actualidad que han aportado evidencia científica sólida sobre el componente hereditario implicado en el incremento del padecimiento de RRAE post-ortodóncica^{7,17}.

Hoy en día se recomienda comprobar el grado de integridad de las raíces de los padres o de algún hermano del paciente que pudieran haber recibido tratamiento de ortodoncia con anterioridad, para evaluar sus ortopantomografías post-tratamiento, determinando así el riesgo de que el paciente corra el riesgo de padecer RRAE si existe evidencia familiar de haberla padecido³⁰.

b) Sexo

La predisposición a desencadenar reabsorciones radiculares en el curso de la corrección ortodóncica según el sexo del paciente está muy discutida. La literatura científica ha llegado a conclusiones muy diversas, de forma que no podemos afirmar en términos absolutos que la RRAE sea más frecuente en hombres o en mujeres.

Por un lado, autores como Bishara y colaboradores¹⁰⁸ no determinan diferencias significativas de RRAE entre hombres y mujeres de 25 a 45 años de edad. Sin embargo, autores Baumrind y colaboradores⁴² y Pereira y colaboradores⁸⁵ señalan una mayor incidencia en hombres que en mujeres mayores de 20 años; mientras que Kjaer¹⁰⁹ señala una mayor incidencia en el género femenino. Spurrier y colaboradores¹¹⁰ indican que la RRAE se da con más frecuencia en hombres con dientes vitales, pero destaca que dichas cifras se igualan entre sexos cuando se valoran dientes endodonciados.

c) Etnia

Según Sameshima y colaboradores⁹⁰, los sujetos de origen caucásico e hispano están más predispuestos a padecer RRAE que aquellos de procedencia asiática. No obstante, se han establecido diferencias subpoblacionales no estrictamente significativas en la literatura en estudios regionales^{8,9,11}.

d) Edad

Todos los tejidos involucrados en el proceso de reabsorción radicular presentan cambios con la edad: la membrana periodontal se vuelve menos vascular y angosta, el hueso se presenta menos denso, y el cemento aumenta de espesor; cambios que aumentan la susceptibilidad a la reabsorción en la edad adulta. En contraposición, las características del ligamento periodontal y la mayor facilidad de adaptación muscular a los cambios oclusales en los pacientes jóvenes hacen que estos no presenten tantas reabsorciones^{73,111}.

Esta mayor susceptibilidad a padecer RRAE en los pacientes adultos es especialmente significativa en los incisivos, y en los incisivos superiores en particular⁶; aumentando el riesgo cuando se utilizan gomas de Clase II o cuando se realizan grandes movimientos⁸⁰.

Harris y colaboradores⁷⁸ especifican que en los adultos existe un mayor riesgo a sufrir reabsorciones en el inicio del tratamiento que cuando el tratamiento está más avanzado. Por ello, dicen que la corrección ortodóncica no supone un peligro para el adulto, pero hay que tener en cuenta que para disminuir el riesgo de lesiones radiculares en estos pacientes, se debe tener especial cuidado con la mecanoterapia inicial que se utilice.

e) Hábitos

Los hábitos presentes antes de iniciar el tratamiento ortodóncico pueden condicionar variaciones en la incidencia de las fuerzas oclusales fisiológicas, aumentando las cargas en el periodonto con la consiguiente aparición de lagunas de reabsorción³⁰.

Autores como Odenrik y Brattström¹¹², Harris y Butler⁴⁵ y Linge y Linge⁴¹ han señalado que hábitos del tipo de la onicofagia – tanto antes, como durante, como después del tratamiento–, el bruxismo, el empuje lingual capaz de causar mordidas abiertas, la interposición labial y la succión del dedo más allá de los siete años de edad, constituyen un factor de riesgo en la aparición de la reabsorción radicular.

f) Estructura facial y dentoalveolar

Es generalmente aceptado el hecho de que cuanto mayor es la densidad del hueso alveolar, más reabsorciones radiculares se dan durante el tratamiento ortodóncico¹¹³.

Algunos autores consideran que la morfología dentofacial constituye una predisposición de ciertas personas al contacto de las raíces con la cortical ósea, lo que podría ser un desencadenante de las lesiones radiculares^{72,113}. Sin embargo, hay estudios que apuntan a que en ausencia de trauma dentario o signos de reabsorción previos al tratamiento ortodóncico, la estructura facial y dentoalveolar de un paciente no debe ser tomada en cuenta como factor de riesgo para la aparición de lagunas radiculares con el tratamiento ortodóncico¹¹⁴.

g) Factores inmunitarios

Los mediadores inflamatorios que desarrollan los pacientes alérgicos y los asmáticos tratados y no tratados, afectan al ligamento periodontal, por lo que estos pacientes sufren significativamente más RRAE que los individuos sanos^{115,116}. Este tipo de reabsorciones afecta con más frecuencia a los dientes posteriores que a los anteriores y, entre aquellos, particularmente a los primeros molares permanentes superiores. Este fenómeno se puede atribuir a la proximidad anatómica entre las raíces de estos molares y el seno maxilar inflamado, o simplemente a la presencia de mediadores inflamatorios⁸¹.

También parece ser que la diabetes es un factor de riesgo para la aparición de RRAE, por los trastornos inflamatorios a que da lugar¹¹⁷.

Estos resultados, que relacionan el sistema inmunitario alterado con una mayor predisposición a padecer RRAE, pueden ser debidos a que en ambas situaciones se ven involucradas diversas moléculas reguladoras comunes¹¹⁸.

h) Factores metabólicos, endocrinos y nutricionales

Ya en 1927, Ketcham citó la posibilidad de que existiera una susceptibilidad individual para que las reabsorciones se dieran en unos individuos más que en otros¹¹⁹. Estas afirmaciones fueron posteriormente respaldadas por otros autores como Steadman¹²⁰ y Phillips¹²¹, en los años 1942 y 1955 respectivamente. Sin embargo, fue Rygh¹²², en 1977, quien dio una explicación científica a este fenómeno, señalando que dicha predisposición vendría definida por factores metabólicos que condicionarían el equilibrio de la actividad entre los osteoblastos y los osteoclastos. Autores como Kjaer¹⁰⁹, ya en 1995, enunciaron que esta tendencia individual a las reabsorciones se daba tanto en la dentición temporal como en la permanente, y con diferente intensidad en los distintos momentos de la vida, indicando que es importante reconocer dicha susceptibilidad a la hora de establecer el plan de tratamiento. Actualmente sabemos, además, que existe una capacidad individual de reparación de las lesiones reabsortivas. Así pues, la RRAE no dependerá tan solo de la capacidad del sujeto para desarrollar la lesión, sino también de su posibilidad de repararla³⁰.

Enfermedades del sistema esquelético tales como la enfermedad de Paget, la osteogénesis imperfecta, o la osteolisis familiar expansiva, han sido descritas como factores de riesgo en la aparición de la RRAE^{23,123}.

También se han relacionado factores endocrinos, específicamente aquellos asociados con las glándulas que regulan el metabolismo del calcio y el yodo (tiroides y paratiroides), con las reabsorciones radiculares. La tiroxina, con efectos sobre el metabolismo óseo, se comporta como un protector frente a la actividad osteoclástica. Por ello se ha señalado la posibilidad de que el hipotiroidismo sea un factor de riesgo para la RRAE¹²⁴⁻¹²⁶. En un estudio, Loberg y Engström¹²⁷ administraron esta hormona a tres pacientes infantiles durante un tratamiento ortodóncico en el que se aplicó una mecánica reconocida como de riesgo, pues se usaron fuerzas intensas de intrusión y torque lingual. Los resultados obtenidos fueron que en ninguno de los tres niños se observaron signos de reabsorción radicular. Aún y así, en el momento actual se desaconseja la prescripción clínica de la tiroxina como fármaco para prevenir las reabsorciones radiculares.

Además, se ha sugerido que la paratohormona provoca el incremento de la expresión de RANKL en las células del ligamento periodontal, induciendo la odontoclastogénesis¹²⁸. Por otro lado, la carencia de calcio y de vitamina D en la dieta han sido consideradas como posibles factores predisponentes a la aparición de estas complicaciones, pero estas carencias no son determinantes, puesto que las investigaciones que sugerían tal posibilidad estaban realizadas con ratas y no con humanos^{5,87}.

i) Factores farmacológicos

Se han realizado estudios sobre los efectos que la prednisolona tiene en las ratas, y se ha observado que administrando bajas dosis de este corticoide (entorno a 1 mg por kg durante 12 días) en los animales de estudio, disminuye la reabsorción radicular durante el tratamiento ortodóncico¹²⁹. Sin embargo, en otro estudio hecho también en ratas a las que les administraron corticoesteroides en dosis más altas (entorno a 8 mg por kg durante 3 semanas), se observó que los animales que habían recibido el corticoesteroide presentaban más reabsorciones radiculares que el grupo control¹³⁰. Un estudio más reciente determinó que tanto la prednisolona, como dosis altas de celecoxib, que es un antiinflamatorio no esteroideo, disminuían el riesgo de aparición de RRAE en ratas e interferían en el movimiento dentario ortodóncico, hecho que atribuían a la posible interacción de estos fármacos en la cascada del ácido araquidónico según las dosis administradas¹³¹. También se han realizado estudios sobre el efecto de la nabumetona, otro antiinflamatorio no esteroideo, en la RRAE. Los resultados concluyeron que este fármaco podría ser útil en la reducción de la aparición de la RRAE sin que se altere el movimiento dentario causado por la fuerza ortodóncica¹³².

Se han estudiado los efectos que la administración sistémica de doxiciclina, que es un fármaco perteneciente al grupo de las tetraciclinas^{133,134}, y de L-tiroxina¹³⁴, tienen en las reabsorciones radiculares inducidas por movimientos ortodóncicos en ratas. Se ha determinado que ambas podrían tener un efecto beneficioso y disminuir la frecuencia de aparición de la RRAE.

Un estudio evaluó los efectos de la administración tópica del bifosfonato risedronato, que es un potente bloqueante de la reabsorción ósea, en la reabsorción radicular durante el movimiento ortodóncico. Los resultados sugirieron que este bifosfonato podía ser útil en la prevención de la RRAE¹³⁵. Otro estudio evaluó los efectos del bifosfonato clodronato en el tratamiento ortodóncico en ratas, y determinó que este fármaco también

reducía las reabsorciones radiculares, aunque el movimiento dentario se veía disminuido a su vez¹³⁶.

El ranelato de estroncio es un medicamento contra la osteoporosis que aumenta la formación de hueso e inhibe su reabsorción¹³⁷. Bao y colaboradores, en su estudio *in vitro* realizado en China, sugirieron que este medicamento podría facilitar la cementogénesis y por tanto facilitar la reparación del cemento en pacientes con reabsorción radicular¹³⁸.

Por otro lado, cabe destacar que el consumo de alcohol en adultos durante el tratamiento ortodóncico tiende a incrementar las reabsorciones radiculares como consecuencia de la hidroxilación en el hígado de la vitamina D³⁰.

1.2.4.2. Factores dentarios y oclusales

a) Edad dental

Existe controversia en cuanto a si se presentan más reabsorciones radiculares durante el tratamiento ortodóncico en dientes con el ápice cerrado o abierto. Oppenheim¹³⁹ señaló que el movimiento ortodóncico aplicado a un diente en desarrollo producía una deformación de la vaina de Hertwig con la consiguiente alteración en la calcificación del ápice, por lo que la deformidad no permitiría al diente desarrollar su máxima longitud. Sin embargo, otros autores, en estudios más recientes basados en radiografías intraorales, revelan que los dientes que no tienen sus ápices totalmente formados y son sometidos a tratamiento ortodóncico, desarrollan formas y contornos normales o incluso raíces más largas de lo habitual⁷³.

También se ha demostrado que cuando se realizan dos tratamientos a un mismo paciente, uno en la adolescencia y otro en la edad adulta, no sólo no aumenta la prevalencia de la RRAE con el segundo tratamiento, sino que disminuye. Por ello, cada día se acepta más que los tratamientos tempranos de carácter interceptivo protegen frente a la aparición de lagunas de reabsorción radicular, y en consecuencia, se ha señalado que la corta edad dental actuaría como factor de protección frente a las mismas^{73,140}.

b) Enfermedad periodontal

Algunos estudios han descrito que los dientes periodontalmente afectados muestran una mayor tendencia que los dientes periodontalmente sanos a padecer reabsorciones con el tratamiento ortodóncico¹⁴¹.

No obstante, existe controversia en cuanto a si la existencia de gingivitis durante el tratamiento ortodóncico es o no es un factor de riesgo para la RRAE¹⁴².

c) Morfología, tamaño, número y tipo dentario

Varios estudios han relacionado los dientes con anomalías anatómicas tales como dientes invaginados, dientes en forma de tubo, dientes con taurodontismo, dientes de raíces delgadas en forma de pipeta y, en general, dientes con cualquier otra anomalía morfológica, con una mayor susceptibilidad a padecer reabsorciones radiculares^{109,143,144}. Además, se ha sugerido que existe un alto riesgo de acortamiento radicular en los pacientes que tienen agenesias de 4 o más dientes, especialmente si presentan una morfología anómala de sus raíces y si el tratamiento ortodóncico es largo^{109,145}.

Sin embargo, varios estudios recientes discrepan de estas afirmaciones. Van Parys y colaboradores¹⁴⁶ intentaron determinar la relación entre anomalías dentarias tales como agenesia y raíces en forma de pipeta y la RRAE, y no lograron establecer ningún tipo de relación entre estas. Por otro lado, Mavragani y colaboradores¹⁴⁷ quisieron establecer una relación entre los dientes invaginados y la RRAE, pero tampoco pudieron demostrar una mayor prevalencia de reabsorción radicular tras el tratamiento ortodóncico en estos dientes anómalos. Por su parte, Ferrer¹⁴⁸ también concluyó que no existía relación entre las anomalías dentales y la predisposición a padecer RRAE.

En cuanto al tamaño dentario, las reabsorciones se dan en menor extensión en aquellos casos en los que el tamaño inicial de las raíces es más corto, ya que los dientes con raíces largas requieren fuerzas más elevadas para su desplazamiento ortodóncico y son sometidos a un movimiento mayor durante la inclinación y el torque^{72,90}.

Los dientes más afectados por RRAE son los incisivos laterales superiores. Seguidamente, y en orden decreciente, se encuentran los incisivos centrales superiores, los incisivos inferiores, el primer molar inferior, el segundo premolar inferior, y el segundo premolar superior^{18,30,68}. Así pues, los incisivos superiores son los más sensibles a las reabsorciones radiculares, y esto es debido a la morfología cónica de su

raíz y a que son los dientes que mayor cantidad de movimiento tienen durante el tratamiento ortodóncico, ya sea por motivos oclusales, funcionales o estéticos⁶.

d) Traumatismos dentales previos

Los dientes que han sufrido un traumatismo previo al tratamiento de ortodoncia son más susceptibles a desarrollar reabsorciones radiculares durante el mismo. Linge y Linge⁴¹ cuantificaron que la pérdida de material dental en los dientes con trauma previo era de 1.07mm, a diferencia de los que no lo presentaban, donde la pérdida era de 0.64mm. Malmgren y colaboradores¹⁴⁹ señalaron que cuando el traumatismo había sido leve o moderado y no se observaban lesiones periodontales tras 5 meses del trauma, se podían mover ortodóncicamente los dientes con un pronóstico parecido al resto de dientes no dañados. Una revisión de la literatura hecha por Hamilton y Gutmann¹⁵⁰ determinó que un diente traumatizado podía ser movido ortodóncicamente con mínimo riesgo de presentar RRAE, siempre y cuando la pulpa no hubiera sido comprometida de forma importante, y no se hubiera infectado ni necrotizado. En el caso de que hubiera evidencia de daño pulpar, recomendaban que se realizara la endodoncia antes de empezar el tratamiento de ortodoncia.

e) Dientes endodonciados

Existe controversia en cuanto a si la RRAE es más frecuente en dientes endodonciados o no.

Algunos estudios han descrito que los dientes que hayan sido endodonciados antes del tratamiento ortodóncico, presentan una mayor resistencia a las reabsorciones radiculares que los dientes vitales. Así pues, un diente con vitalidad pulpar se reabsorbería más que un diente con tratamiento endodóntico bien hecho, debido a que el diente vital contiene un complejo vasculonervioso que le da capacidad de responder activamente ante las agresiones provocadas en el tratamiento ortodóncico, y el diente endodonciado no. Por ello, determinados autores recomiendan endodonciar las raíces que muestren lesiones idiopáticas antes de la corrección ortodóncica^{71,82,110,150}.

Sin embargo, algunos estudios hechos en animales, no pudieron determinar diferencias de RRAE entre dientes vitales y no vitales^{151,152}. Otros estudios realizados por Llamas-Carreras y colaboradores en los que se evaluó la presencia y extensión de RRAE en 77¹⁵³ y 38¹⁵⁴ dientes endodonciados y sus contralaterales vitales mediante

ortopantomografías pre- y post-tratamiento ortodóncico, también concluyeron que no existían diferencias significativas de reabsorción entre ambos.

f) Reabsorciones radiculares previas

Las reabsorciones radiculares –ya sean externas o internas– presentes antes de iniciarse el tratamiento ortodóncico, se incrementan del 4 al 70% después del mismo^{37,150,151}.

g) Infecciones periapicales

Autores como Kaley y Phillips⁷² sugirieron que la existencia de procesos inflamatorios como los quistes periapicales, facilitan la reabsorción radicular con el tratamiento ortodóncico, tanto si estos procesos ya existen previamente al inicio del tratamiento de ortodoncia, como si aparecen durante el mismo.

h) Factores oclusales

Diversos autores afirman que cuando existe una maloclusión dental o esquelética, aumentan las probabilidades de que aparezcan reabsorciones radiculares durante el tratamiento ortodóncico. Kjaer¹⁰⁹ y Harris y colaboradores⁷⁸, concluyeron en sus estudios que las mordidas abiertas tienden a presentar mayores índices de reabsorción radicular, sobretodo tras el uso de elásticos verticales para el cierre de mordida, y especialmente en los incisivos superiores. Esta mayor frecuencia de reabsorciones en los pacientes con mordida abierta parece estar relacionada con la presión constante ejercida por la lengua sobre los incisivos, que estimula a los cementoclastos, produciendo lisis radicular. Otros estudios han señalado que las maloclusiones de clase III y de clase II^{72,80} –sobretodo aquellas que exigen la corrección de un gran resalte⁴¹–, son especialmente peligrosas, ya que favorecen la aparición de RRAE.

Sin embargo, Kaley y Phillips⁷², niegan la relación entre maloclusión y RRAE.

1.2.4.3. Factores relativos al tratamiento ortodóncico

a) Duración del tratamiento

Pese a la cantidad de estudios que se han realizado para averiguar si la duración del tratamiento influye en la aparición de reabsorciones radiculares, sigue existiendo controversia al respecto^{6,90}.

Algunos autores^{80,85,155-157} coinciden en señalar que cuanto más largo sea el tratamiento, más probabilidades existen de que aparezca RRAE y en una forma más severa.

No obstante, algunas publicaciones reportan que no existe asociación entre la duración del tratamiento y la RRAE. Esto podría explicarse por el hecho de que la duración prolongada del tratamiento ortodóncico no está necesariamente relacionada con períodos extensos de tratamiento activo. Por ejemplo, un paciente que no acuda siempre a sus citas con el ortodoncista, puede estar en tratamiento durante mucho tiempo pero con limitados períodos de activación. Otro ejemplo sería el de algunos profesionales que prefieren que pasen largos períodos entre cita y cita, por lo que existirían niveles de fuerza disminuidos entre citas. Por eso se ha descrito que en los tratamientos largos aparecen menos reabsorciones radiculares cuando se han producido interrupciones en el tratamiento con ortodoncia, aunque no sea exactamente así^{145,158}.

b) Tipo de movimiento

Cualquier tipo de movimiento dentario puede causar reabsorciones radiculares, habiéndose descrito como especialmente iatrogénico el movimiento de intrusión^{159,160}, sobretodo si es aplicado conjuntamente con torsión radiculolingual¹⁶¹. Se cree que esto es así porque en los movimientos intrusivos se concentra la presión en el ápice radicular¹⁶⁰.

Los movimientos de extrusión han sido descritos en la literatura como los menos dañinos en cuanto a la aparición de reabsorción radicular⁸⁸, y se ha sugerido que los dientes son hasta cuatro veces más susceptibles a padecer RRAE tras un movimiento de intrusión en comparación con movimientos de extrusión¹⁶⁰.

c) Intensidad de la fuerza

Cuanto mayor es la intensidad de la fuerza aplicada en el tratamiento ortodóncico, mayor es la posibilidad de que se den reabsorciones radiculares^{159,162,163}. Fuerzas más

intensas causan reabsorciones más extensas debido a que el desarrollo de lagunas reabsortivas es más rápido y el proceso de reparación tisular se ve comprometido⁶⁸.

Se cree que la fuerza óptima se caracteriza por una respuesta celular máxima siempre que se mantenga la vitalidad de los tejidos⁶⁷. Schwarz¹⁶⁴ propuso que la fuerza ortodóncica menos agresiva es aquella que no sobrepasa la presión sanguínea capilar, es decir, los 15-20mm Hg, lo que supone de 20 a 26g/cm² de superficie de diente. Al disminuir la intensidad de esta fuerza por debajo de estos valores óptimos, las reabsorciones que puedan haberse creado, se interrumpen.

Owman-Moll y colaboradores¹⁶⁵ sugirieron que tras la aplicación de fuerzas continuas de la intensidad de 50g, aparecían lesiones en el 93% de los casos. Sin embargo, cuando la magnitud de la fuerza doblaba o cuadruplicaba los 50g, llegando a 100g o incluso a 200g, no existía efecto en la frecuencia o severidad de la resorción radicular. Pero varios estudios y una revisión sistemática recientes⁶ han recalcado que estos resultados no son del todo fiables, ya los criterios de diagnóstico de la RRAE y el protocolo utilizados en ese estudio no eran estrictos, y podían conllevar a errores de interpretación. Por eso se ha considerado que las fuerzas menos lesivas son las intermitentes y ligeras^{68,158,166,167} contrariamente a lo que afirmaban Owman-Moll y colaboradores¹⁰⁸.

No obstante, un estudio realizado en humanos¹⁶⁸ describió que la reabsorción radicular y la reparación de las lesiones reabsortivas pueden ocurrir de forma simultánea en diversas áreas de la raíz, aunque no se eliminen las fuerzas ortodóncicas, siempre y cuando las fuerzas sean continuas y de baja intensidad. Así, podrán atenuarse e incluso repararse las lesiones reabsortivas ya presentes^{98,99}. Por tanto, la reabsorción radicular puede ser reversible si las fuerzas empleadas son continuas y de baja intensidad¹⁶⁸, y no es necesario que sean intermitentes.

d) Amplitud del movimiento

Se tiene que tener en cuenta el desplazamiento apical total como marcador de la activación del tratamiento. No podemos mover un diente entre dos puntos con aparatología fija sin causar hialinización, y por eso diversos autores consideran que la reabsorción radicular está directamente relacionada con la distancia a la que se mueven las raíces. Las raíces de los incisivos maxilares se mueven más que las raíces de otros dientes, por lo que no es sorprendente detectar mayor pérdida apical en estos⁶. Un

estudio determinó que magnitudes más elevadas de torque pueden causar más RRAE, especialmente en el área apical¹⁶⁹.

En pacientes tratados ortodóncicamente con extracciones de premolares, aparece RRAE de los incisivos superiores en el 75% de los casos, mientras que en los tratados sin extracciones la frecuencia se reduce casi al 39%^{78,158,170}.

Todo esto determina que la amplitud del movimiento ortodóncico es un factor de riesgo para la aparición de RRAE⁶⁸.

e) Tipo de aparatología ortodóncica

Aunque ningún tipo de aparatología ortodóncica está exento de riesgos, se ha descrito que algunos tratamientos son más iatrogénicos que otros.

En términos generales, los aparatos fijos conllevan un mayor riesgo de aparición de lesiones que los removibles, a causa de la mayor duración de la fuerza ejercida por éstos, según señalan Linge y Linge⁴¹. Sin embargo, Stuteville¹⁷¹ describió que las fuerzas de vaivén propias de los aparatos removibles comportaban también un riesgo relativo ante este tipo de lesiones.

Una revisión sistemática reciente⁶ sugirió que tanto las fuerzas ligeras como las fuerzas de los aparatos termoplásticos producían cantidades similares de pérdida cementaria en las raíces, siendo en ambos casos mucho mayor que en dientes que no han sido sometidos a tratamiento de ortodoncia¹⁶². Hasta el momento no se ha demostrado que el tratamiento con *aligners* produzca menos RRAE¹⁷².

En otros estudios se encontró que al intruir los incisivos superiores, se da una mayor iatrogenia en la técnica de Begg que en la de arco de canto estándar¹⁷³. No obstante, otros estudios no encontraron diferencias en cuanto a la RRAE en las técnicas de Begg, Tweed o de arco recto^{161,174,175}.

El uso de determinados mecanismos para la expansión rápida del maxilar han demostrado ser especialmente peligrosos en cuanto a la aparición de reabsorciones no sólo en las piezas de anclaje -molares y premolares-¹⁷⁶, sino también en las piezas anteriores, hecho que podría ser explicado por ser los incisivos superiores las piezas más cercanas a la sutura intermaxilar⁸⁵. Asimismo, la utilización de la tracción extraoral puede ser responsable de extensas lesiones radiculares en los primeros molares maxilares. El uso de elásticos intermaxilares de Clase II y el de elásticos de Clase III cuando éstos son utilizados como anclaje, son también factores de riesgo¹⁷⁷.

Existe poca evidencia en la literatura en cuanto a los resultados de la secuencia de los arcos en relación a la RRAE¹⁷⁸, así como en cuanto el tratamiento de Clase II en una o dos fases⁸⁰.

Comparando los sistemas convencionales con la aparatología de autoligado pasivo, Blake y colaboradores⁸⁹, y Pandis y colaboradores¹⁷⁹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de la RRAE usando estas dos técnicas. Scott y colaboradores¹⁸⁰ concluyeron que se presentaba la misma extensión de RRAE en el incisivo inferior usando la técnica de autoligado y la convencional.

Por otro lado, Krieger y colaboradores investigaron la incidencia y severidad de la RRAE durante el tratamiento ortodóncico con alineadores, para lo que emplearon una muestra de 100 pacientes de clase I y apiñamiento anterior tratados con alineadores (Invisalign). Sus conclusiones no pudieron considerarse definitivas, pero sí pudieron describir la aparición media de RRAE en 7,36 dientes de cada paciente¹⁸¹.

1.2.5. PREVENCIÓN

El factor que mejor podemos controlar en la actualidad para prevenir la reabsorción radicular es el biomecánico⁶⁶. Las fuerzas intensas son especialmente dañinas y pueden causar RRAE, por lo que deberíamos usar técnicas ortodóncicas de fuerzas ligeras, especialmente en los movimientos de intrusión. Así pues, un tratamiento realizado cuidadosamente con fuerzas ligeras y control de la raíz en las tres dimensiones, en muy raras ocasiones provocará reabsorciones radiculares detectables. Por lo contrario, los tratamientos largos con fuerzas continuas e intensas o amplios movimientos de torque e intrusión, pueden conducir a severas lesiones radiculares⁶. Hasta el momento, aunque se hayan planteado estudios al respecto, no se ha encontrado evidencia de que la secuencia de arcos, el tipo de bracket o las técnicas de autoligado influyan en la aparición o extensión de la RRAE. Sí se ha descrito que los traumatismos previos al tratamiento de ortodoncia y morfologías anormales de los dientes pueden conducir a una mayor prevalencia de esta condición patológica⁶.

Con el fin de prevenir y realizar un diagnóstico precoz de la RRAE, es recomendable realizar radiografías a los 6, 9 o 12 meses tras empezar el tratamiento de ortodoncia¹⁸². En los pacientes a los que se les identifique la presencia de RRAE, existe cierta

evidencia de que pausar el tratamiento ortodóncico durante 2 o 3 meses colocando un arco pasivo mientras tanto, disminuirá el riesgo de la progresión de la reabsorción^{6,183}.

Por otro lado, se ha descrito que una reabsorción radicular de 3mm equivale a 1mm de pérdida de hueso crestal, por lo que eliminar el trauma oclusal para prevenir la progresión de las lesiones reabsortivas radiculares, así como monitorizar el estado periodontal para prevenir futuras pérdidas de hueso, es importante para el cuidado dental de los pacientes que presentan RRAE severa o moderada¹⁸⁴.

Diversos estudios han tratado de determinar el método o la fórmula ideal para la prevención de la RRAE. Se ha propuesto la administración de L-tiroxina¹²⁷; de bifosfonatos¹³⁵; de corticoesteroides en bajas dosis¹²⁹; y de anticuerpo neutralizante de OPN⁴⁹; entre otros. Cabe destacar un estudio realizado en 2006 sobre la equistatina, péptido con contenido en RGD que se une al receptor de las integrinas $\alpha\beta3$ expresadas por los odontoclastos, provocando así la inhibición de la reabsorción radicular inducida ortodóncicamente¹⁸⁵. Pese a todas las investigaciones realizadas, no se ha llegado a ninguna conclusión clara respecto al uso de estas sustancias, por lo que hasta el momento no se ha estandarizado ni extendido su uso en el ámbito clínico.

1.2.6. DIAGNÓSTICO

Es muy importante hacer un diagnóstico precoz de las RRAE, puesto que cuanto más avanzada sea la lesión, más difícil será su tratamiento y peor será su pronóstico¹⁵. Por ello conviene hacer una valoración de los factores de riesgo en cada paciente antes de empezar su tratamiento¹¹⁴.

Para empezar, una historia clínica de traumatismos anteriores puede hacernos sospechar de la presencia de reabsorciones radiculares previas al tratamiento de ortodoncia¹⁸⁶. Además, tenemos que analizar cuidadosamente la radiografía panorámica pre-tratamiento, evaluando las características dentarias en busca de cualquier anomalía como infecciones periapicales, fracturas dentales, reabsorciones radiculares previas tanto internas como externas, etc., para poder interpretar mejor los cambios radiológicos que se puedan dar en futuros controles. De esa forma aumentan mucho más las posibilidades de establecer un diagnóstico precoz.

En general, las RRAE presentan muy poca sintomatología, por lo que el diagnóstico suele ser un hallazgo inesperado a través de la toma de alguna radiografía hecha con otro fin. Aún y así, en determinados casos las RRAE pueden cursar con movilidad excesiva y/o dolor a la percusión, en cuyos casos el diagnóstico no es casual. La extensión y gravedad de la reabsorción radicular pueden llegar a condicionar la futura función y estabilidad del diente³⁰.

La técnica de elección en ortodoncia para el diagnóstico de la RRAE es la técnica radiográfica^{81,183,187}. Se suelen usar radiografías periapicales, ya sean tomadas mediante la técnica del paralelismo o la técnica de la bisectriz. No obstante, también se pueden utilizar las ortopantomografías. La telerradiografía es la radiografía menos precisa para valorar este tipo de lesiones, pues únicamente permite visualizar los ápices de los incisivos pero no los demás, debido a la superposición de las dos hemiarcadas. Aunque las radiografías periapicales y panorámicas sean el método diagnóstico de RRAE más extendido, tan solo pueden detectar la presencia de reabsorciones cuando estas son moderadas o severas, y no cuando se trata de reabsorciones de menor extensión. Además, las reabsorciones vestibulares o linguales no pueden observarse en las radiografías⁶⁶. Esto es porque con este método, se analizan las estructuras dentales en dos dimensiones, en vez de en tres¹⁸⁸.

Se ha comparado la sensibilidad de las radiografías convencionales con las digitales, y parece ser que ambas son parecidas^{187,189}. Sin embargo, los sistemas digitales permiten una cuantificación más temprana de alteraciones más pequeñas en la longitud radicular. Esto constituye una ventaja práctica de la radiología digital frente a la convencional¹⁸⁷.

Es importante poseer radiografías del pre-tratamiento para poderlas comparar con radiografías intra-tratamiento y post-tratamiento. Con este fin se recomienda realizar ortopantomografías o series periapicales cada 6 ó 9 meses desde que se inicia el tratamiento ortodóncico¹⁸². De esta forma, podremos detectar cuanto antes la aparición de reabsorciones radiculares, y así podremos variar nuestro tratamiento, pausando el movimiento activo durante dos o tres meses, en los casos en que sea necesario, con el fin de evitar que las lesiones empeoren^{71,183}.

La RRAE se distingue radiográficamente por ser una zona más oscura sobre la raíz que suele mantener bien definidos los contornos del conducto radicular. Sin embargo, a veces se superpone y existe la duda de si se trata de una reabsorción interna. Distinguir

la reabsorción interna versus la externa en una radiografía supone a menudo tener que usar dos radiografías periapicales; la primera tomada perpendicularmente al diente (proyección ortorradiar), y la segunda tomada mesial o distalmente a la perpendicular en el mismo plano horizontal (proyección excéntrica)^{13,190}. En las reabsorciones externas el área de reabsorción se moverá junto con la proyección excéntrica mesio-distalmente, y se separará del conducto radicular; además observaremos el ápice acortado, despuntado o cuadrado¹⁵. En cambio, en las reabsorciones internas la lesión permanecerá dentro del conducto tanto en la proyección ortorradiar como en la excéntrica¹³ (Figura 5).

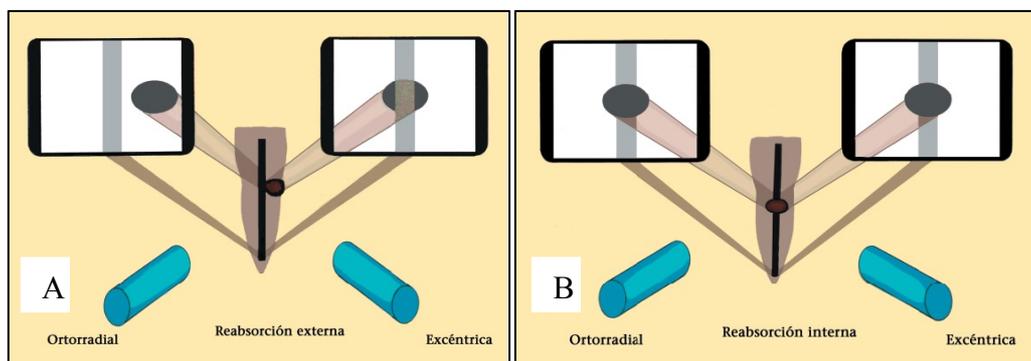


Figura 5. Representación esquemática de las diferencias radiológicas entre la reabsorción radicular interna y externa. A) Si la reabsorción radicular es externa la lesión se alejará del conducto conforme cambiamos la inclinación. B) Si la reabsorción radicular es interna la imagen radiolúcida aparecerá siempre en el interior del conducto sea cual sea la dirección del foco de rayos. Tomado de¹³.

Según Levander, Malmgren y Stenback⁸³, podemos diferenciar 4 grados de severidad para evaluar las RRAE en los controles radiográficos: grado 1, cuando el contorno de la raíz es irregular; grado 2, que se trata de una reabsorción menor con un acortamiento radicular de menos de 2mm; grado 3, que es una reabsorción severa con un acortamiento radicular de más de 2mm y de menos de 1/3 de la longitud de la raíz inicial; y grado 4 o reabsorción extrema, con una pérdida mayor de 4mm o de 1/3 de la longitud inicial de la raíz (Figura 6).

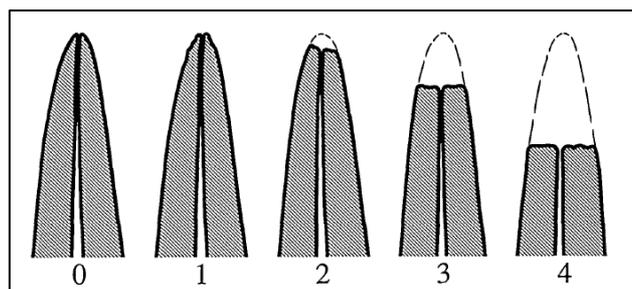


Figura 6. Grados de severidad de la RRAE. 0: diente sano; 1: grado 1, contorno de la raíz es irregular; 2: grado 2, acortamiento radicular inferior a 2mm; 3: grado 3, acortamiento radicular mayor a 2mm y menor a 1/3 de la longitud de la raíz inicial; 4: grado 4, reabsorción extrema con pérdida mayor de 4mm o de 1/3 de la longitud inicial de la raíz. Tomado de⁸³.

Como la RRAE es un problema tridimensional, algunos autores han propuesto métodos diagnósticos que ofrecen imágenes en 3D como el microscopio electrónico de barrido y la tomografía computada⁶⁷. Dudic y colaboradores¹⁹¹ concluyeron que la tomografía microcomputada era un método más sensible y preciso que las radiografías periapicales digitales en el diagnóstico de las RRAE. Esta, puede detectar reabsorciones localizadas en las caras vestibulares o linguales que no son visibles mediante las técnicas convencionales. Sin embargo, la tomografía computada comporta costes importantes que limitan su empleo sistemático en la clínica^{3,66,192}.

La radiología de sustracción digital se ha descrito también en la literatura. Esta funciona a través de un software aplicado, y consiste en ir eliminando elementos idénticos en imágenes radiográficas tomadas en diferentes momentos. Así, pueden detectarse los cambios entre radiografías secuenciales, pudiendo observarse las pequeñas pérdidas de sustancia ósea y radicular que existan. Aunque algunos autores consideran que esta técnica aporta mayor precisión en el diagnóstico de la RRAE¹⁸⁹, otros autores determinan que no existen diferencias significativas en la precisión de esta técnica respecto a la radiología digital⁷⁴.

1.2.7. PRONÓSTICO

Afortunadamente, el pronóstico a largo plazo de la mayoría de dientes afectados por RRAE es bueno. La mayoría de reabsorciones radiculares debidas al tratamiento de

ortodoncia no son mayores de 1mm, y no afectan a la función dentaria⁷⁴. A pesar de que son pocos los estudios que examinan la supervivencia de los dientes con reabsorción radicular a largo plazo, la pérdida de un diente en base a una etiología reabsortiva de origen ortodóncico, es un fenómeno clínico poco frecuente^{2,193,194}.

Un incisivo central con forma y medidas normales que pierda 5mm de la longitud de su raíz durante el tratamiento ortodóncico, mantendrá el 75% de su anclaje periodontal en el 95% de los casos. Esto explica que no haya sido descrita en la literatura la pérdida dentaria causada por acortamiento radicular^{6,184}. En un estudio retrospectivo de 100 pacientes a los que se les monitorizó 14 años después de haber terminado su tratamiento ortodóncico, tan solo se encontró hipermovilidad y pérdida dental en dos pacientes⁷¹. En otro estudio retrospectivo más reciente en el que se analizaron a los pacientes que habían experimentado reabsorciones radiculares severas, citándolos entre 5 y 15 años después de la finalización de la ortodoncia, se observó que ninguno de esos dientes presentaba una movilidad superior a 1 según el índice de Miller (desviación de la corona de 1mm o menos respecto a la posición normal), y ningún diente se había perdido¹⁹³.

No obstante, la reabsorción radicular severa, que se da cuando la pérdida de sustancia radicular es de más de 1/3 de la longitud de la raíz, puede comprometer el éxito del tratamiento ortodóncico, reducir la longevidad dental y disminuir la capacidad del diente de soportar las fuerzas masticatorias¹⁹⁵. Al producirse una relación coronoradicular desfavorable, estos dientes se convierten en poco indicados como pilares y anclajes en restauraciones protéticas⁸⁹.

Los signos de reabsorción activa cesan cuando se suprimen las fuerzas ortodóncicas activas⁷¹, por lo que la longevidad y capacidad funcional del diente normalmente no se ven afectadas una vez suprimidas estas fuerzas¹⁹⁶.

1.3. GENÉTICA Y REABSORCIÓN RADICULAR

1.3.1. GENOMA HUMANO

1.3.1.1. ADN, genes y cromosomas

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es una macromolécula constituida por dos hebras o cadenas complementarias en forma de doble hélice¹⁹⁷, que contiene la información hereditaria necesaria para el funcionamiento de todos los organismos vivos. Sus unidades estructurales básicas son los nucleótidos, formados por un azúcar, un grupo fosfato y una base nitrogenada –que puede ser adenina (A), guanina (G), timina (T), o citosina (C)–. Sus cadenas se unen entre sí por las bases nitrogenadas mediante puentes de hidrógeno, de manera que la A sólo puede unirse con la T, y la G con la C. Así, mientras que la secuencia de la primera cadena no responde a ningún orden establecido, el orden de los nucleótidos de la cadena complementaria está condicionado por la secuencia de la primera. El orden o secuencia en el que se suceden los nucleótidos a lo largo de esta molécula determina el mensaje genético.

El ADN se encuentra organizado en cromosomas, situados en el núcleo de cada célula del organismo humano. La unidad biológica elemental de los cromosomas, portadora de la información a la cual se deben los caracteres hereditarios, son los genes. Los genes constan de una secuencia de nucleótidos específica que determinará cómo y cuándo se han de sintetizar las proteínas. De media, cada gen contiene 3.000 nucleótidos, aunque esta cifra puede variar mucho.

En cada división celular se separan las dos cadenas del ADN, y a partir de cada una de ellas se origina una nueva cadena complementaria siguiendo el carácter de complementariedad. Así, se obtiene una copia exacta de la molécula de ADN con sus dos cadenas, resultando en dos moléculas de ADN idénticas. De este modo se asegura que la información contenida en la molécula de ADN se transmita fielmente de célula a célula.

El conjunto de todo el ADN de un organismo se conoce con el nombre de genoma. El genoma humano comprende aproximadamente 50.000 genes distintos y 3.200 millones de pares de bases de ADN distribuidos en 23 cromosomas, cada uno de los cuales se encuentra presente por duplicado en nuestras células, a excepción de las células sexuales que solo poseen un juego de cromosomas. Cada gen tiene una posición determinada y fija

en una zona dada de un cromosoma dado, y dirige, como ya se ha dicho, la síntesis de una proteína que tiene un papel preciso en el funcionamiento del organismo¹⁹⁸⁻²⁰¹.

1.3.1.2. Variaciones genéticas

Un polimorfismo a nivel genómico representa una variación en la secuencia del ADN en una localización cromosómica específica o locus, que da lugar a la existencia de distintas variantes de un gen en al menos un 1% de la población. Estas variantes se conocen como alelos, y generalmente producen variaciones en las características hereditarias tales como el color de los ojos o el grupo sanguíneo. El hecho de tener el material genético duplicado, mitad materno y mitad paterno, hace que cada gen posea dos alelos. Los individuos que posean los dos alelos iguales se conocen con el nombre de homocigotos, mientras que aquellos que poseen los dos alelos diferentes se denominan heterocigotos^{199,202}.

La secuencia del genoma humano es idéntica en un 99,9% de la población, por lo que sólo el 0,1% del genoma da lugar a polimorfismos y produce la gran variabilidad existente entre individuos. Los polimorfismos que ocurren con una frecuencia inferior al 1% de la población se denominan mutaciones y generalmente tienen un efecto patológico²⁰³. La evolución ha empleado los polimorfismos como mecanismo básico para generar nuevos rasgos²⁰⁴.

Los polimorfismos de un nucleótido ocurren cuando se produce el cambio de un nucleótido por otro. Se calcula que en el genoma humano hay unos 3 millones de polimorfismos simples, constituyendo aproximadamente el 90% de todos los polimorfismos existentes²⁰⁵. Este tipo de polimorfismos aparecen tanto en regiones codificantes como en no codificantes, y 2 de cada 3 sustituyen una C por una T. Los polimorfismos pueden clasificarse en no sinónimos, cuando modifican la cadena de aminoácidos que producen y que formará la proteína, y sinónimos, cuando no cambian los aminoácidos. Además, también pueden clasificarse en funcionales, cuando alteran la expresión del gen o la función de la proteína y los no funcionales cuando no tienen ningún efecto^{199,206}.

1.3.1.3. *Secuenciación genómica*

Desde que en 1953 James Watson y Francis Crick describieron el modelo tridimensional en doble hélice del ADN¹⁹⁷, uno de los grandes retos de la ciencia ha consistido en conocer la secuencia de nucleótidos característica de cada gen, y asignar a cada gen su lugar físico en el genoma. Realizar esta tarea es lo que se denomina secuenciar y localizar en el genoma.

Un marcador genético es un segmento de ADN con una ubicación física identificable en un cromosoma y cuya herencia se puede rastrear. La cartografía genética, consiste en obtener un número importante de marcadores genéticos que funcionan como puntos de referencia en los cromosomas. Un marcador puede identificar áreas concretas en el ADN, una secuencia de bases nitrogenadas o un segmento de ADN para el que no se conoce función codificadora alguna. Los mapas genéticos consisten en situar las posiciones relativas de marcadores y genes en los cromosomas. Así pues, los marcadores pueden servir para localizar genes relacionados con ciertos caracteres humanos^{198,199}.

1.3.1.4. *Genotipo, fenotipo y haplotipo*

El genotipo es el conjunto completo de genes que posee un individuo concreto y que determinarán su fenotipo. Es una descripción exacta de la constitución genética de un individuo respecto a un solo rasgo o a una serie de rasgos.

El fenotipo es la manifestación observable del genotipo; se refiere a cualquier característica detectable en un individuo determinado, por su genotipo y por factores ambientales.

El haplotipo representaría al conjunto de polimorfismos simples de un mismo cromosoma que se encuentran asociados con una alta frecuencia. Los estudios han demostrado que determinados polimorfismos se heredan en grupos que se encuentran estrechamente relacionados en el ADN, en contraste con la tesis sostenida hasta el momento, en la que se planteaba la segregación al azar debido a la recombinación genética. Dada la alta variabilidad alélica en el genoma humano, la probabilidad de que dos individuos no relacionados presenten un mismo haplotipo, es prácticamente nula. Es por esto que el estudio de haplotipos se ha convertido en una herramienta útil en la determinación de relación génica entre individuos, y por lo tanto en el estudio del origen de mutaciones causantes de diversas patologías. Así pues, podemos decir que una

mutación dada presente en dos individuos aparentemente no relacionados entre sí tiene un mismo origen, si al realizar un estudio de haplotipos, el haplotipo relacionado con la mutación en uno de los individuos es igual al haplotipo relacionado con la mutación en el otro individuo^{198,206}.

1.3.2. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y REABSORCIÓN RADICULAR APICAL EXTERNA

El primer autor que sugirió la existencia de una predisposición genética a sufrir RRAE fue Newman, en el año 1975²⁰⁷.

Owman-Moll y colaboradores¹⁰⁵, con el fin de definir la susceptibilidad a la reabsorción radicular histológica asociada con las fuerzas ortodóncicas, observaron en su estudio que la variabilidad individual eclipsaba la magnitud y el tipo de fuerza empleadas; pues cada individuo presentaba diferente extensión y profundidad de reabsorción radicular aún y haber sido tratados con las mismas fuerzas. Un poco más tarde, un estudio realizado por Harris y colaboradores¹⁰⁴ en parejas de hermanos, y otro estudio llevado a cabo por Ngan colaboradores¹⁷ en hermanos gemelos, demostraron la relación directa entre la genética y la aparición de la RRAE. Por ello se determinó que, dentro de los múltiples posibles factores causantes de la RRAE, la genética juega un papel especialmente destacado entre estos. Algunos estudios han atribuido el 50% de las variaciones de la RRAE a causas genéticas, mientras que otros determinan que unos 2/3 de las RRAE en incisivos centrales superiores son de origen hereditario^{86,104}.

Así pues, aunque exista relación entre el tratamiento ortodóncico y la aparición de reabsorciones radiculares, existe una previa susceptibilidad individual. Como las fuerzas mecánicas y otros factores ambientales no han explicado adecuadamente las variaciones en las RRAE, está incrementando cada vez más el interés por conocer los factores genéticos involucrados¹⁰⁰.

Esta demostración conlleva importantes implicaciones. La información genética individual podría utilizarse para identificar a grupos de pacientes con un riesgo elevado de desarrollar RRAE, hecho que nos permitiría predecir y por tanto prevenir el riesgo aumentado que tienen de padecer esta complicación, con una adaptación de los protocolos de tratamiento. Lo que es más, investigaciones futuras podrían ayudarnos a desarrollar terapéuticas basadas en el bloqueo de mediadores para tratar a este tipo de perfil de pacientes. Por otro lado, conociendo la existencia de la susceptibilidad

intrínseca de padecer RRAE, se pone en duda que el ortodoncista sea el único responsable de su aparición, tal y como se ha planteado en frecuentes ocasiones⁶⁸.

En este contexto, algunos autores han demostrado una asociación genética en el proceso de la reabsorción radicular a través de distintas vías.

En primer lugar, a través de la vía de modulación inflamatoria ATP/P2X7R/ IL-1 β . En el grupo de genes de la *IL1*, localizado en el cromosoma 2, se encuentran: el gen *IL1A*, que codifica la citoquina proinflamatoria IL-1 α ; el gen *IL1B*, que codifica la citoquina proinflamatoria IL-1 β ; y el gen *IL1RN*, que codifica la citoquina antiinflamatoria IL-1ra, que actúa como antagonista impidiendo la unión de IL-1 α y IL-1 β a sus respectivos receptores^{8,9,11}. En 2003, Al-Qawasmi y colaboradores demostraron, tras un estudio realizado en 35 familias blancas, la asociación existente entre un polimorfismo del gen *IL1B* (+3953/+3954 C<T) y la manifestación clínica de la RRAE⁸. Bastos Lages y colaboradores⁹ e Iglesias-Linares y colaboradores¹¹, confirmaron que la presencia de esta variación genética provocaba un riesgo incrementado de padecer RRAE⁹. Por otro lado, otro estudio realizado por Iglesias-Linares y colaboradores²⁰⁸ demostró que los sujetos homocigóticos con el genotipo 2/2 para el polimorfismo rs1143634 del gen *IL1B*, presentaban una predisposición doblemente aumentada a padecer reabsorción radicular en los dientes endodonciados tras recibir tratamiento ortodóncico.

Gülden y colaboradores, por su parte, asociaron el polimorfismo del gen *IL1A* (-889) con la aparición de RRAE¹⁰. Más recientemente, Iglesias Linares y colaboradores han asociado variaciones en el gen de la *IL1RN* (+2018) con la aparición de esta complicación del tratamiento ortodóncico¹¹, asociación que ha sido también encontrada, un poco más tarde, por Linhartova y colaboradores²⁰⁹.

En esta misma vía de modulación inflamatoria encontramos el gen P2RX7, codificador del receptor purinérgico P2X, que se encuentra en los osteoblastos y osteoclastos y parece tener un efecto pro-osteogénico, activando la función de los osteoblastos e induciendo la apoptosis de los osteoclastos²¹⁰⁻²¹². También estimula la liberación de citoquinas tales como la IL-1 β por las células de defensa^{213,214}. Se trata de un gen altamente polimórfico que ha sido sujeto de alguno estudios como el realizado por Viecelli y colaboradores²¹⁵ en el que un grupo de ratones *knockout* para este gen mostraron un aumento de la RRAE. Más recientemente, y en concordancia con estos hallazgos, Pereira y colaboradores estudiaron el polimorfismo rs1718119 del gen

P2RX7, en una muestra de 195 pacientes ortodóncicos, y encontraron una alta relación de este polimorfismo en el genotipo GG de la muestra con una protección ante la aparición de RRAE⁸⁵.

La segunda vía que se ha explorado en relación a la asociación genética con la RRAE, es el sistema de regulación osteoclástica y odontoclástica RANK/RANKL/OPG. La interacción competitiva entre las dos moléculas antagonistas, RANKL y OPG determina en gran medida la activación, proliferación y supervivencia de los osteoclastos y los odontoclastos, responsables de la RRAE⁵⁵. Estas dos moléculas son citoquinas que se encuentran en un equilibrio oscilante, con aumento de una o de otra, hecho que determinará que se de la unión efectiva de RANKL o bien de OPG al receptor RANK (receptor del activador del factor nuclear kappa beta), que se encuentra en la superficie de los odontoclastos⁵⁴. Tal y como determinaron Tyrovola y colaboradores²¹⁶ en un estudio *in vitro* con células del ligamento periodontal y fluido crevicular en ratones, una actividad osteoclástica y odontoclástica excesivas inducidas por el proceso inflamatorio que supone el tratamiento de ortodoncia, exacerbarán la reabsorción radicular. Por otro lado, la reabsorción radicular inducida podría ir asociada con una reabsorción alveolar y/o remodelado defectuosos junto con el movimiento dentario o la aplicación de fuerzas mecánicas, resultando en un estrés y tensión prolongados⁸⁶. En ese sentido, Al-Qawasmi y colaboradores encontraron una estrecha relación entre el marcador D18S64 y el gen de RANK, *TNFRSF11A*, y la RRAE⁷. Por otra parte, Zhao y colaboradores, estudiaron el papel del gen de la osteoprotegerina (OPG) durante la retención del tratamiento ortodóncico en un modelo animal, y concluyeron que la transfección de este gen promovía la reparación de la RRAE durante la retención²¹⁷.

Por otro lado, también se han estudiado los polimorfismos del receptor de la vitamina D, por tratarse del mayor regulador de la homeostasis del calcio y proteger el organismo de la deficiencia de calcio. A este respecto, Fontana y colaboradores encontraron en su muestra de 377 pacientes, una asociación entre los polimorfismos del receptor de la vitamina D (*TaqI* rs731236) y la aparición de RRAE²¹⁸.

Más recientemente, en la misma línea de investigación de esta tesis doctoral, publicamos un estudio en el que se relacionaban, por primera vez, las variaciones

genéticas del gen de la osteopontina (rs9138, rs11730582) con la aparición de RRAE²¹⁹. La osteopontina, tal y como se explica más adelante, es un mediador esencial de la fusión y adhesión del odontoclasto a la raíz radicular. Los resultados de este estudio, sugirieron que heredar un alelo específico de este gen podría ser determinante de la susceptibilidad a la RRAE en los individuos de nuestro grupo étnico.

1.3.3. OSTEOPONTINA

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína de la matriz no colágena que es sintetizada por los osteoblastos y por los osteoclastos. Aunque la primera vez que se detectó fue en el hueso, se ha encontrado en la mayoría de los tejidos mineralizados, incluyendo el cemento radicular, en el que existe una abundante cantidad de OPN^{220,221}. Aunque parece que esta glicoproteína no es imprescindible para el desarrollo esquelético *per se*²²², juega un importante papel en la remodelación ósea en respuesta a una carga mecánica²²³. Además de expresarse en los osteoclastos en respuesta a una carga mecánica, también lo hace en los odontoclastos en relación al movimiento dentario²²⁴. La OPN es un tipo de molécula que interviene directamente en la adhesión de los osteoclastos a la superficie ósea^{75,225,226}, así como en la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular^{227,228}.

Los odontoclastos y los osteoclastos presentan muchas características comunes, entre las que se encuentra la presencia de signos de actividad fosfatasa ácida tartratoresistente positiva (células TRAP-positivas)^{20,50,62,224}. En estudios realizados para detectar la presencia de OPN, desde un punto de vista histológico e histoquímico se evalúa la existencia de células TRAP-positivas en la superficie del hueso alveolar y en la superficie radicular. En función de la presencia de estas células en estas áreas anatómicas, se considerará que hay osteoclastos –si se presentan en la superficie del hueso–, o bien de odontoclastos –si están presentes en la superficie radicular–⁴⁹.

La OPN se encuentra altamente fosforilada, presenta múltiples dominios y tiene un contenido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). La adhesión celular de los odontoclastos a la superficie radicular a través de la OPN se da porque uno de sus dominios se adhiere a los cristales de apatita en la dentina mineralizada ya expuesta; y otro es accesible a los receptores de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_5$, a través de la vía

arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) que contiene. Se une especialmente a las integrinas del tipo $\alpha_v\beta_3$, presentes en las membranas celulares de los odontoclastos^{49,223,229}. Se ha descrito que la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular se da, por tanto, a través de integrinas y también de CD44^{227,228}. Cuando se expone la OPN tras la lesión de las fibras colágenas del ligamento periodontal y la consecuente exposición del cemento, se promueve la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular en base a las uniones integrinas especificadas.

Un estudio realizado por Fujihara y colaboradores²³⁰ demostró que en un grupo de ratones knockout OPN^{-/-} modificados genéticamente con ablación del gen para la OPN, a los que se les aplicaban fuerzas ortodóncicas, presentaban una disminución del número y del tamaño de sus osteoclastos del hueso alveolar. A partir de este descubrimiento, Chung y colaboradores⁴⁹ realizaron un estudio para determinar, en condiciones similares, el desencadenamiento de este fenómeno a nivel de los odontoclastos, dadas las numerosas características comunes que presentan estas células entre sí. Estos investigadores comprobaron que su hipótesis era cierta, ya que en los ratones modificados genéticamente con ausencia de osteopontina, se presentaron niveles muy reducidos de reabsorción radicular en comparación con ratones control, tras haberlos sometido a un mismo factor de agresión radicular. Así pues, concluyeron que la presencia de OPN en el cemento radicular incrementaba la reabsorción radicular llevada a cabo por los odontoclastos.

Estos hallazgos podrían demostrar la importancia de la osteopontina en la activación de los odontoclastos y como factor clave en la ruta de activación o proceso de capacitación para inducir la RRAE⁴⁹.

Por otro lado, Giacopelli y colaboradores²³¹, demostraron la existencia de un incremento en los niveles de la OPN en personas que presentan variaciones genéticas a nivel del cromosoma humano 4q21-q25 [fosfototeína secretada 1 (SPP1), MIM #166490].

Jimenez-Pellegrin y colaboradores¹⁶⁸, realizaron un estudio en humanos con el propósito de analizar, a través de la microscopía electrónica de barrido y el marcaje inmunohistoquímico con el anticuerpo de la OPN, la reparación de las lesiones reabsortivas durante los movimientos ortodóncicos de rotación. Con el fin de determinar y localizar la presencia de OPN en regiones reabsortivas, aplicaron fuerzas ortodóncicas rotacionales de 25 gramos –por bucal y por lingual– durante 2-6 semanas a 13 primeros premolares inferiores que tenían que ser extraídos posteriormente por motivos

ortodóncicos. Incluyeron también en el estudio un grupo control de otros 8 primeros premolares inferiores pertenecientes a algunos de esos mismos pacientes. Una vez extraídos los 21 dientes, se fijaron y descalcificaron, y se procedió a su análisis inmunohistoquímico con el marcador del anticuerpo de la OPN y la observación en el microscopio electrónico de barrido. Los resultados mostraron que existían áreas de reparación en las lagunas previamente reabsorbidas en los dientes del grupo experimental. Además, tanto los odontoclastos como la superficie radicular reabsorbida sobre la que ya se había posicionado nuevo cemento, se presentaron marcados inmunohistoquímicamente por el anticuerpo de la OPN. Se ha postulado que la OPN sirve para facilitar la adhesión con el cemento de nueva formación. Así pues, este estudio concluyó que, además de darse la reparación del cemento radicular durante movimientos ortodóncicos de rotación, la OPN juega un papel importante tanto en la reabsorción radicular, como en su reparación.

No obstante, existen numerosas lagunas conceptuales del papel funcional exacto de la OPN que no se conocen en profundidad, por lo que es necesaria la incorporación de futuros estudios para comprender los mecanismos de actuación de la OPN en su totalidad.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La reabsorción radicular apical externa (RRAE) es uno de los efectos secundarios indeseables más frecuentemente ligados al tratamiento ortodóncico. Se define como la pérdida patológica de material dentario a nivel de la raíz dental, producida como consecuencia del movimiento dentario provocado ortodóncicamente⁶⁶.

Diversos autores han determinado clínicamente que la RRAE asociada al tratamiento ortodóncico afecta aproximadamente al 30% de los pacientes de forma moderada (de 3 a 5mm de reabsorción), mientras que una reabsorción severa (>5mm) se observa en el 2-5% de los casos^{82,84-87,232}.

La etiología de la RRAE es multifactorial. Todavía no se conocen con exactitud los determinantes de su aparición, pero se han descrito a lo largo de los años una serie de factores individuo-dependientes y tratamiento-dependientes^{5,49} relacionados con su inicio y su extensión. En un meta-análisis publicado recientemente, se evaluaron los principales factores determinantes de la aparición de la RRAE⁶⁸; y se concluyó que la duración total del tratamiento activo, el desplazamiento apical, y las fuerzas intensas aplicadas, estaban íntimamente relacionados con la aparición y la extensión de la RRAE^{6,68}. Sin embargo, se han observado distintas respuestas interindividuales en cuanto a la aparición de RRAE en sujetos sometidos a un tratamiento ortodóncico muy similar –usando los mismos protocolos y con una duración del tratamiento parecida–. Esta observación sugiere que las variaciones ambientales y/o genéticas entre los individuos pueden conferir susceptibilidad o resistencia al desarrollo de la RRAE. En este contexto, en los últimos años se han publicado valiosos estudios que describen un riesgo aumentado a padecer RRAE post-ortodóncica en ciertos pacientes condicionados genéticamente. Hasta el momento, se han descrito variaciones genéticas a nivel del cromosoma 18⁷ y en el *cluster* del gen de la interleuquina 1, que se asocian directamente con una predisposición aumentada a padecer RRAE secundaria al tratamiento ortodóncico⁸⁻¹¹.

En esta línea, investigaciones recientes han hecho importantes aportaciones al demostrar el papel primordial de la osteopontina (OPN) en la activación de los odontoclastos durante el proceso reabsortivo⁴⁹. La OPN es una glicoproteína altamente fosforilada que tiene un papel clave en la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular. Tal y como se ejemplificó en un modelo de ratones knockout OPN^{-/-} modificados genéticamente con ablación del gen para la OPN, estas interacciones desencadenan vías de regulación molecular involucradas en la reabsorción radicular inducida⁴⁹. Algunos

estudios llamativos realizados en humanos, muestran un incremento de los niveles de la OPN en los sujetos que presentan variaciones genéticas a nivel del cromosoma humano 4q21-q25 [fosfoproteína secretada 1 (SPP1), MIM #166490]²³¹. Sin embargo, no se ha evidenciado hasta el momento si las variaciones genéticas del gen de la OPN en las posiciones OPN 89261521 y OPN 89253600, o lo que es lo mismo, variaciones en el *cluster* del gen de la osteopontina (rs 9138 y rs11730582) respectivamente, que afectan a nivel de la transcripción proteica, se asocian positiva o negativamente con la RRAE.

Definida la importancia clínica y medicolegal de la RRAE en el área de la Ortodoncia, y el papel trascendental de algunos factores clínicos, mecánicos y genéticos en su aparición, así como el papel principal que podría desempeñar la osteopontina en este proceso, nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo:

“Pacientes portadores de ciertos factores individuales en conjunto con variables clínicas específicas potencialmente relacionadas con la RRAE durante el tratamiento ortodóncico podrían influir en un riesgo aumentado o disminuido a padecer RRAE. Por otro lado, la existencia de variaciones genéticas del gen humano de la osteopontina OPN (rs 9138 y rs11730582) podrían implicar potencialmente un asociación positiva o negativa respecto al riesgo de padecer RRAE.”

3. OBJETIVOS

En base a la hipótesis de trabajo planteada y para la corroboración de la misma, centramos los siguientes objetivos.

3.1. OBJETIVOS GENERALES

- Contextualizar en la actualidad científica la reabsorción radicular apical externa (RRAE) como consecuencia frecuente e indeseable del tratamiento ortodóncico.
- Destacar y analizar los elementos celulares y moleculares conocidos hasta el momento implicados en el proceso de la RRAE, prestando especial atención a la osteopontina (OPN).
- Analizar los posibles factores causantes de la RRAE, entre los que se encuentran factores relativos al paciente y relativos al tratamiento ortodóncico.
- Aportar sustento bibliográfico actual sobre las variaciones genéticas implicadas en este proceso patológico.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Averiguar cuáles de los factores relativos al paciente y al tratamiento ortodóncico descritos en la literatura como posibles causantes de la RRAE, son realmente determinantes la aparición de esta patología.
- Describir de un modo preciso la asociación genética en humanos en relación a la osteopontina, como molécula clave en la adhesión y fusión odontoclástica.
- Determinar la relación entre las variaciones a nivel del *cluster* del gen de la osteopontina (rs 9138 y rs11730582) y la aparición/extensión de la RRAE secundaria al tratamiento ortodóncico.
- Validar un método de determinación génica a nivel de la osteopontina.
- Determinar el perfil genético de la población española en relación al gen de la osteopontina, en su papel determinante sobre la predisposición o protección ante la RRAE post-ortodóncica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

Con el fin de conocer en profundidad el tema objeto de nuestro estudio, se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica sobre la reabsorción radicular apical externa, su relación con la ortodoncia, y las posibles variaciones genéticas que pueden darse en el ADN humano provocando una susceptibilidad individual incrementada a padecer esta condición patológica.

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Scopus y Google académico. Las palabras clave empleadas fueron los términos MesH (Medical Subject Headings): “root resorption” o “external apical root resorption”, combinados a través del conector “AND” con: “orthod*”, “OR” “osteopontin”, “OR” “etiology”, “OR” “genetic*”.

Se tuvieron en cuenta diversos criterios de selección para elegir los artículos de interés para nuestro estudio. En primer lugar, se seleccionaron artículos publicados hasta Enero de 2015, para asegurarnos de que la información revisada era lo más actualizada posible. Se tuvo en cuenta que los artículos estuvieran escritos en inglés o en castellano. Asimismo, aunque no con carácter de exclusión, se dio prioridad y se les otorgó preponderancia para el análisis razonado de la literatura, a aquellos trabajos publicados por revistas indexadas en el “Journal Citation Reports®” (JCR®), en los dos primeros tercios de la categoría. De modo adicional se realizó una búsqueda manual en bases de datos físicas y electrónicas para la inclusión de información suplementaria alojada en sitios web, libros y otro tipo de material científico complementario que permitió el enriquecimiento de la presentación introductoria del tema abordado.

4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Para la demostración de la hipótesis planteada, se diseñó un protocolo de experimentación en humanos dividido en dos etapas. En primer lugar, se debían recoger ciertos datos personales y relativos al tratamiento ortodóncico de cada uno de los sujetos incluidos en la muestra, así como las ortopantomografías y teleradiografías iniciales y finales del tratamiento. En segundo lugar, se tomarían muestras de ADN de cada uno de los sujetos, que serían procesadas y analizadas con precisión. Así, se obtendrían resultados a nivel clínico, radiológico y genético. Se trata pues de un estudio observacional analítico de carácter retrospectivo de asociación genética/casos-contrroles, en el que la variable dependiente ha sido la presencia o ausencia de RRAE en la muestra.

Todos los sujetos a incluir fueron informados de forma detallada sobre el estudio, y se les pidió su consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el mismo; de acuerdo con los principios éticos de la investigación médica en humanos, tal y como consta en la Declaración de Helsinki²³³. Además, se pidió la aprobación del protocolo de investigación planteado por parte del Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, que nos fue concedido en Mayo de 2013.

Este estudio ha sido realizado en el contexto del Máster de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla y en el Departamento de Citología e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

4.3. SUJETOS Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionaron consecutivamente 129 pacientes caucásicos que hubieran recibido un tratamiento de ortodoncia con aparatología fija de arco recto por los alumnos del Máster de Ortodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, habiendo finalizado su tratamiento entre abril del año 2006 y junio del año 2014. La duración promedia del tratamiento ortodóncico fue de 32,87 meses.

Los criterios de inclusión para la participación en el estudio fueron los siguientes: pacientes caucásicos y españoles que hubieran recibido un tratamiento ortodóncico completo con aparatología multibrackets y técnica de arco recto, que antes de iniciarse el tratamiento presentaran una formación radicular completa de incisivos centrales y laterales superiores, que no hubieran recibido traumatismos a lo largo de su vida o en su defecto, si los habían recibido, que no presentaran fracturas, ni tratamiento de conductos, ni caries o abrasiones de los bordes incisales de estos dientes de estudio, que no presentaran malformaciones craneofaciales genéticas, y cuyas ortopantomografías y teleradiografías del inicio y del final del tratamiento fueran de alta calidad.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hubieran sufrido un proceso de fractura o desgaste parafuncional sobre los incisivos superiores durante el tratamiento ortodóncico, pacientes que presentaran patologías periapicales en el diente de estudio o dientes adyacentes, pacientes que presentaran tratamiento de conductos en el diente de estudio, y pacientes que presentaran patologías médicas severas –enfermedad

cardiovascular, SIDA, diabetes no controlada, desórdenes inmunológicos, trastornos de la coagulación, radioterapia o quimioterapia—.

4.4. RECOGIDA DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y RELATIVOS AL TRATAMIENTO DE ORTODONCIA

Se registraron los siguientes parámetros clínicos de cada paciente: la edad, el sexo, la presencia o no de patología asmática, el haber sufrido un traumatismo dental previo al tratamiento ortodóncico, el tipo de maloclusión según Angle y la morfología radicular. También se registraron los siguientes factores relativos al tratamiento ortodóncico: la duración total del tratamiento, la realización o no de extracciones y el patrón de extracciones escogido, el tipo de bracket empleado, la secuencia de arcos utilizada, el empleo de distaladores, de expansores, de disyuntores, de elásticos anteriores o de clase, la realización o no de recementado, la aplicación de torque selectivo o doblesces de inset u offset, y la cantidad de intrusión / extrusión, de protrusión / retrusión, de proinclinación / retroinclinación obtenida al finalizar el tratamiento en el diente de estudio, medida en las teleradiografías laterales de cráneo tal y como se explicará más adelante.

4.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se realizó atendiendo a la frecuencia de presentación de la variable RRAE en lesiones que se consideraran inequívocamente reabsorción radicular producida por tratamiento ortodóncico, tanto en el grupo de casos (igual o mayor a 2mm) como de controles (menor a 2mm)^{8,9,11}. Con un error alfa del 5% y una potencia estadística del 80%, para encontrar una relación entre la aparición de la lesión y la variación en la secuencia genómica de los individuos afectados, y partiendo de una frecuencia del 2% en el grupo control y una frecuencia del 19% en el grupo de casos, se determinó la necesidad de 61 casos para el grupo de estudio y 61 controles²³⁴.

De este modo, en el contexto del presente estudio, adicionalmente el tamaño muestral fue calculado en base a un método de modelo libre genético y un modelo de error establecido²³⁵ asumiendo el equilibrio de Hardy-Weinberg para casos/controles, siguiendo el método de otros autores a través de una calculadora de potencia estadística para estudios genéticos²³⁶.

4.6. RECOGIDA Y GENOTIPADO DE LA MUESTRA

Se le pidió a cada paciente que depositara 2 ml de su saliva en un kit para recogida de ADN (Oragene Discover OGR-500, DNA Genotek, Canada). Las muestras fueron procesadas en el Departamento de Citología e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, donde se procedió a la extracción del ADN total y al análisis de las variaciones genéticas establecidas: se realizó un análisis a nivel de las variaciones simples en el cromosoma 4q21-q25 [fosfoproteína secretada 1 (SPP1), MIM #166490] rs9138 y rs1173058 descritas previamente^{237,238}, que cubren parte de la variación genética cartografiada en la región de este cromosoma (Figura 7). El proceso de identificación de las variaciones en la secuencia se realizó mediante combinaciones de cebadores y sondas destinadas a la detección de las secuencias genéticas especificadas, con el programa ABI Taqman (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA, EEUU). Se realizó la amplificación genómica mediante la PCR, ABI 7900HT. Previamente se extrajo el ADN, y se amplificaron las secuencias del gen de la osteopontina por la reacción en cadena de la polimerasa, usando HotStar Taq polimerasa (Qiagen®, Hilden, Alemania) a una concentración final de 2.5mM de MgCl₂. Seguidamente se utilizó la hibridación reversa con sondas específicas para determinar los genotipos de cada paciente para los marcadores prefijados en el estudio, a partir de los amplicones generados, siguiendo las instrucciones del fabricante¹¹.

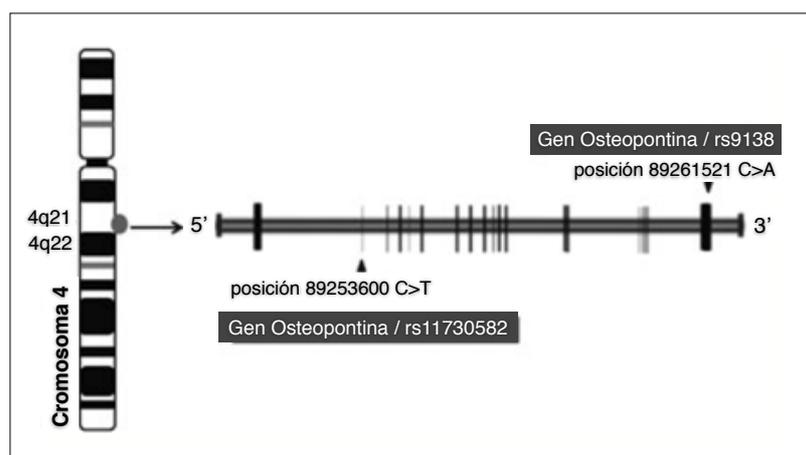


Figura 7. Imagen representativa del *cluster* gen de la osteopontina a nivel de dos variaciones simples (rs9138, rs11730582) en el cromosoma 4q21-q25 [fosfoproteína secretada 1 (SPP1), MIM #166490]. El gen OPN contiene diferentes polimorfismos, aunque el esquema tan sólo represente los SNP funcionales estudiados en esta investigación (rs9138, rs11730582). Las líneas verticales indican la parte del gen que codifica la proteína. Imagen tomada de²¹⁹.

4.7. MEDIDAS RADIOGRÁFICAS

Se utilizaron las proyecciones radiográficas requeridas de rutina para el diagnóstico ortodóncico, ortopantomografías y teleradiografías laterales de cráneo. Las ortopantomografías fueron empleadas para medir las longitudes radiculares pre- y post-tratamiento ortodóncico, mientras que las teleradiografías se usaron para cuantificar el movimiento sagital, vertical y de inclinación producido en los incisivos, tal y como había sido descrito en estudios validados y publicados en la literatura de referencia^{7,8,85,104,239,240}.

Estas radiografías fueron tomadas en formato digital, para poder utilizar un software de imagen (Image J, Versión 1.48, NIH, Bethesda) que permitió emplear filtros de imagen para optimizar la precisión en la localización de los puntos terminales de las raíces. Asimismo, estas radiografías pre- y post-tratamiento fueron calibradas y escaladas con este mismo programa informático, siendo corregido el factor de magnificación en cada caso.

Los dientes de estudio fueron el incisivo central o lateral superior que presentara la mayor longitud antes de comenzar el tratamiento ortodóncico o, en su defecto, el de mayor grado de reabsorción tras el tratamiento ortodóncico. Para la valoración del grado de reabsorción en las ortopantomografías, se emplearon dos métodos distintos. En primer lugar, se usó el método de Linge y Linge⁴¹ para medir la longitud de la raíz del diente seleccionado pre- y post-tratamiento y determinar los cambios en milímetros de la longitud dental y radicular. Este método asume una constancia en la longitud coronal durante el tratamiento con ortodoncia, por lo que la proporción entre la longitud coronal inicial (c1) y la final (c2), determina el factor de alargamiento entre las radiografías pre- y post-tratamiento. Si no ocurren cambios en la longitud radicular durante el tratamiento, la proporción entre la longitud radicular inicial (r1) y la final (r2) debería ser igual a la proporción c1/c2; en cambio, si durante el tratamiento se acorta la raíz, la cantidad de RREA será igual a $r1-r2 \times [c1 / c2]$ (Figura 8). Este método, modificado posteriormente por Brezniak y cols. en el 2004²⁴¹, ha sido utilizado por otros autores en estudios similares al nuestro^{9,149}.

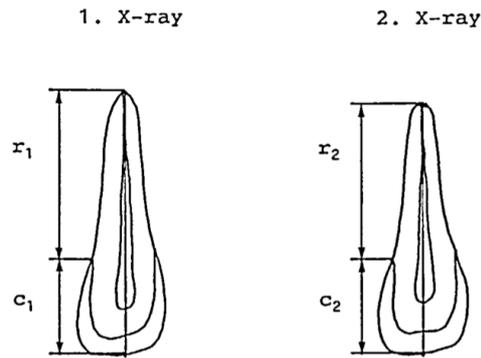


Figura 8. Factor de corrección del alargamiento entre ambas radiografías. Asumiendo que $c_1=c_2$, RREA será igual a $r_1-r_2 \times [c_1/c_2]$. Imagen tomada de ⁴¹.

El segundo método empleado para medir la cantidad de RRAE en las ortopantomografías fue el propuesto por Pereira y colaboradores⁸⁵, que se basan también en el de Linge y Linge⁴¹ modificado por Brezniak y cols²⁴¹, pero aplican unas fórmulas matemáticas para obtener un porcentaje de RRAE en vez de una cantidad longitudinal. Para ellos, el aplicar el factor de magnificación (que sigue siendo calculado con la fórmula c_1/c_2) y el medir la cantidad de RRAE en porcentaje, en vez de en longitud, minimiza los posibles errores de medición asociados con las radiografías panorámicas. Estas fórmulas matemáticas son las siguientes: la raíz final corregida (cr_2 , *corrected root 2*) se calcula multiplicando la raíz final por el factor de magnificación (es decir, $r_2 \times [c_1/c_2]$). Entonces, el ratio de raíz final remanente se calcula de la siguiente forma: cr_2/r_1 . Finalmente, el porcentaje de RRAE es igual a $1-[cr_2/r_1]$.

La muestra se dividió en dos grupos de estudio, en base a la existencia o no de RRAE mayor de 2mm una vez finalizado el tratamiento ortodóncico^{8,9,11}. En el primer grupo, grupo control, se incluyeron a los pacientes que no presentaron RRAE o que la presentaron con un valor inferior a 2mm, y en el segundo grupo, grupo experimental, se incluyeron a los pacientes que presentaron una RRAE igual o superior a 2mm.

En cuanto a las mediciones en las teleradiografías laterales de cráneo, se siguió el método validado por Baccetti y colaboradores^{239,240}, quienes establecieron una línea basilar estable que no se ve remodelada ni modificada desde los 4 o 5 años de edad en adelante. Esta línea, denominada SBL (*stable basicranial line*), se traza desde el punto más superior de la pared anterior de la silla turca, en la unión con el tubérculo de la silla

(punto T), siguiendo una tangente a la lámina cribosa del etmoides. Seguidamente se traza una perpendicular a esta SBL que pase por el punto T, denominada VertT. Con estas dos líneas de referencia, se traza una paralela a VertT desde el borde incisal del incisivo superior hasta SBL, para medir la diferencia vertical entre la teleradiografía inicial y final. También se traza una paralela a SBL desde el ápice del incisivo superior a VertT, para medir la diferencia sagital entre ambas proyecciones. Finalmente, para comparar la proinclinación o retroinclinación del incisivo entre ambas radiografías, se traza una línea desde el borde incisal del incisivo superior que siga el eje del diente, pasando por su ápice, hasta llegar a SBL. El ángulo medido es el que hay entre SBL y esta línea del eje del incisivo.

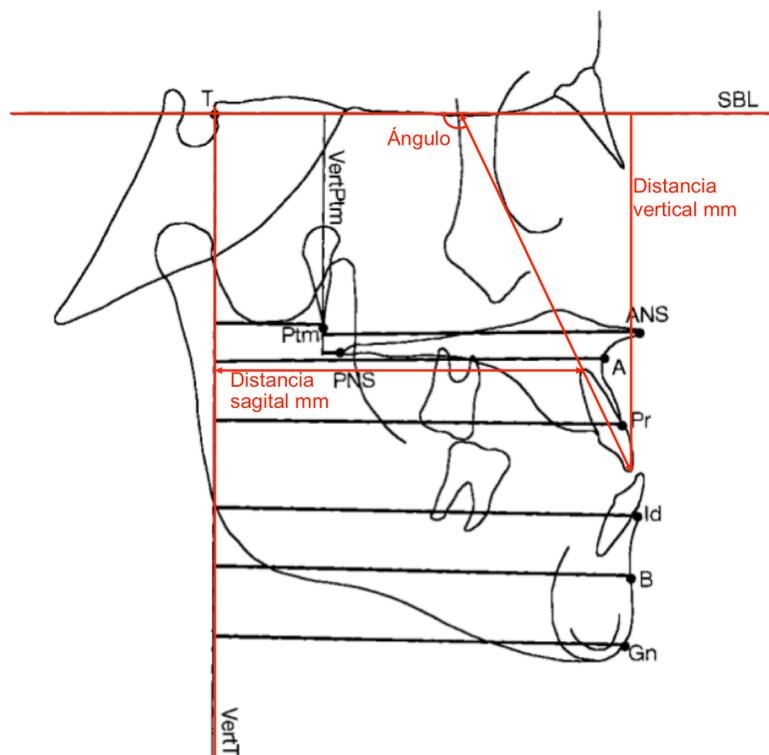


Figura 9. Imagen que muestra la línea estable basilar (SBL), su perpendicular desde el tubérculo de la silla turca (VertT), y líneas dibujadas por nosotros para las mediciones verticales, sagitales y angulares de los incisivos de estudio. Imagen tomada de²³⁹ y modificada por nosotros.

4.8. FIABILIDAD Y PRECISIÓN DEL MÉTODO

Para prevenir el error inter-observacional, todos los procedimientos que se han descrito fueron realizados por el mismo observador experimentado y previamente calibrado (A.O.R.). Además, con el objetivo de determinar que las mediciones seguirían

siendo fiables pese a que hubieran sido realizadas por otro observador, se tomaron 30 ortopantomografías seleccionadas aleatoriamente que fueron medidas por dos profesionales distintos (A.O.R. y N.N.N.), y se calculó el error intra e inter-observacional entre ambas mediciones.

Adicionalmente, para determinar la concordancia y fiabilidad intra-examinador, se realizaron mediciones dobles de 18 ortopantomografías y 10 radiografías laterales de cráneo tomadas aleatoriamente, medidas en diferentes momentos, con un intervalo de diferencia entre ellas de 3 semanas; y luego fueron comparadas estadísticamente mediante el test t de Student para muestras pareadas, siendo la ausencia de significancia ($p > 0.05$) considerada como indicativa de concordancia entre los valores promedio. También se determinó el índice k para determinar la concordancia y fiabilidad intra-examinador en la clasificación radiológica de RRAE en los sujetos afectados y no afectados; y el error de método se calculó con la siguiente ecuación: $SE = \sqrt{(\sum d^2/2n)}$, donde d es la diferencia entre las mediciones dobles, y n el número de mediciones dobles pareadas^{242,243}.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cada marcador genético para el gen de la osteopontina fue examinado independientemente por su potencial asociación con la RRAE. Se utilizó el test chi-cuadrado para investigar la asociación de los polimorfismos descritos en el gen de la osteopontina, las distribuciones genotípicas y las frecuencias alélicas en los sujetos de ambos grupos.

El riesgo de RRAE asociado con los alelos o genotipos se calculó usando las *odds ratios* (OR), con determinación de los intervalos de confianza del 95%. Adicionalmente se realizó un análisis de regresión logística binaria para analizar la extensión de interferencia de los parámetros clínicos en ambos grupos de pacientes, control y afectados, marcando un umbral de significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

El programa que se empleó para la realización de los análisis estadísticos fue el SPSS (versión 17.0; LEAD Technologies, Inc., Chicago, IL, EEUU).

5. RESULTADOS

La muestra final fue constituida por 129 pacientes, divididos en dos grupos según la presencia o ausencia de RRAE post-ortodóncica en alguno de sus incisivos superiores. El grupo con presencia de RRAE mayor o igual a 2mm, constó de 54 pacientes. El grupo control, en ausencia o con un valor de RRAE inferior a 2mm, constó de 75 sujetos.

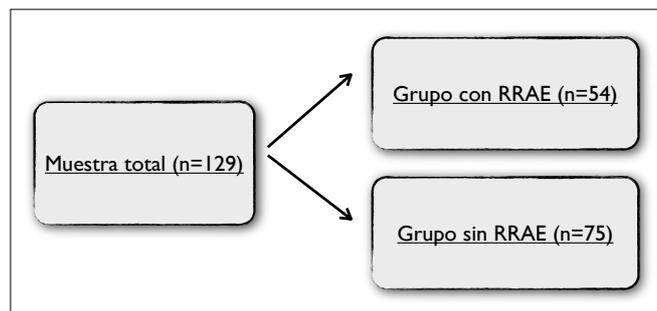


Figura 10. Cantidad de muestra total y por grupos.

En relación al método de medición y cuantificación radiográfica empleado en el presente estudio para la valoración de la presencia radiográfica de RRAE, se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones originales y las repetidas ($p > 0.05$). Asimismo, se mostró un error inter-observacional con un coeficiente de correlación intraclase de 98,4 ($p > 0.05$) y un índice de concordancia favorable ($k=1,00$) para las mediciones en las teleradiografías laterales y en las ortopantomografías.

El test de normalidad indicó un cumplimiento de la hipótesis de la normalidad para todas las variables analizadas (Tabla 1, Figura 11).

Tabla 1. Test de normalidad.

Parámetros clínicos	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadística	df	Sig.	Estadística	df	Sig.
Sexo						
Hombre	0,421	18	<0,0001	0,601	18	<0,0001
Mujer	0,363	18	<0,0001	0,638	18	
Edad	0,367	5	<0,05	0,684	5	<0,05
Clase Angle						
Clase I	0,380	17	<0,0001	0,632	17	<0,0001
Clase II	0,410	17	<0,0001	0,611	17	<0,0001
Clase III	0,260	2	<0,0001			
Trauma	0,395	36	<0,0001	0,619	36	<0,0001
Asma	0,383	34	<0,0001	0,626	34	<0,0001
Duración del tratamiento	.	.	<0,05	.	.	.
Tratamiento						
Con extracciones	0,349	17	<0,0001	0,642	17	<0,0001
Sin extracciones	0,430	19	<0,0001	0,591	19	<0,0001
Tipo de extracciones	0,430	19	<0,0001	0,591	19	<0,0001
Tipo de bracket	0,404	27	<0,0001	0,614	27	<0,0001
Distalador	0,390	35	<0,0001	0,623	35	<0,0001
Disyunción	0,408	33	<0,0001	0,61	33	<0,0001
Expansores	0,374	12	<0,0001	0,64	12	<0,0001
Secuencia arcos	0,347	23	<0,0001	0,639	23	<0,0001
Recementado	0,410	17	<0,0001	0,611	17	<0,0001
Elásticos de Clase	0,370	32	<0,0001	0,632	32	<0,0001
Elásticos Anteriores	0,430	19	<0,0001	0,591	19	<0,0001
Diente medido	0,390	35	<0,0001	0,623	35	<0,0001
Morfología apical	0,352	8	<0,05	0,665	8	<0,05
Intrusión	0,350	15	<0,0001	0,643	15	<0,0001
Extrusión	0,401	11	<0,0001	0,625	11	<0,0001
Torque selectivo	0,369	14	<0,0001	0,639	14	<0,0001
Inset	0,350	15	<0,0001	0,643	15	<0,0001
Offset	0,404	35	<0,0001	0,613	35	<0,0001

df: grados de libertad; Sig.: Significancia estadística relativa al valor de p .

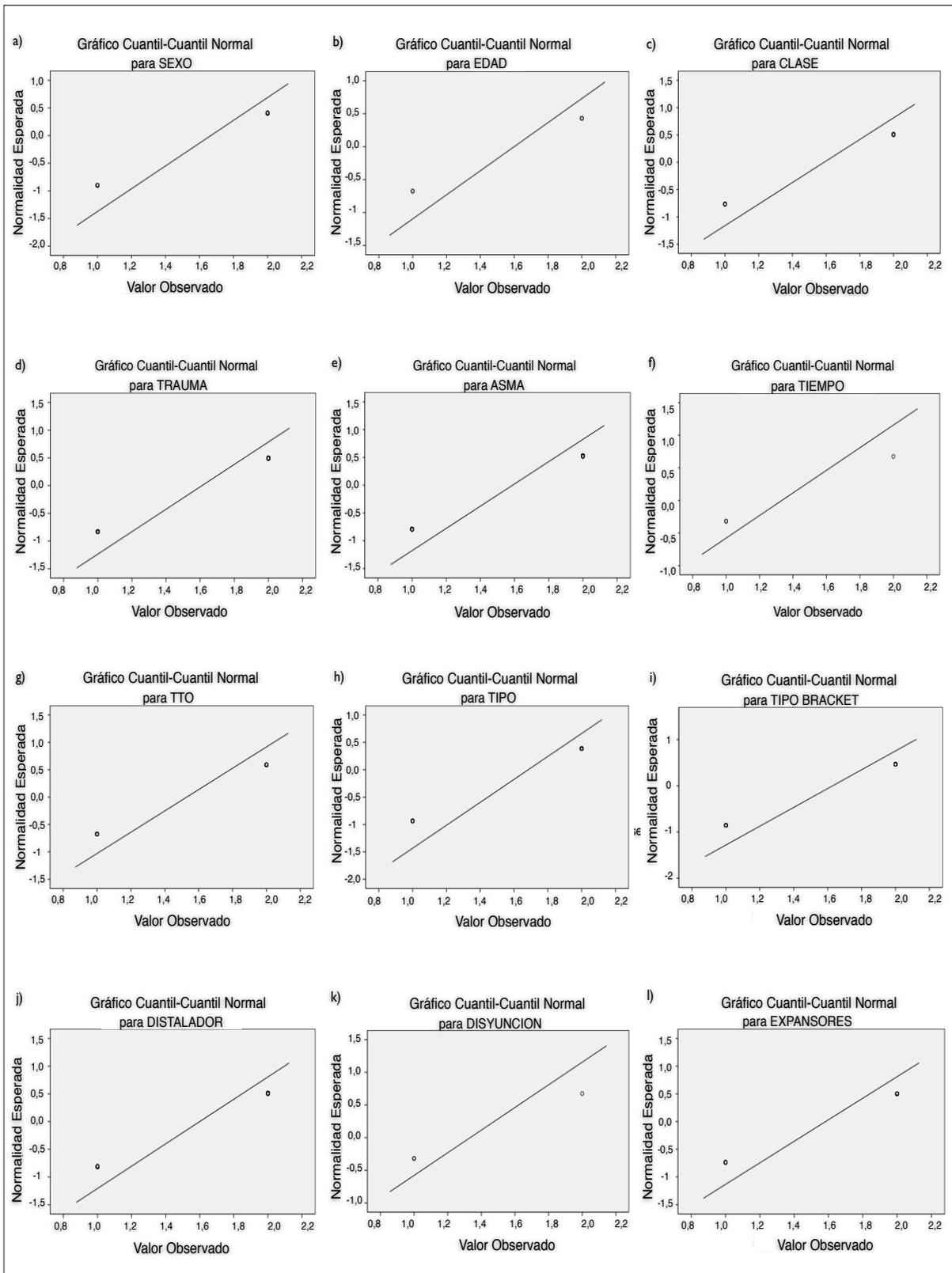


Figura 11. Test de normalidad. a) Sexo; b) Edad; c) Clase de Angle; d) Trauma; e) Asma; f) Duración del tratamiento; g) Tratamiento con/sin extracciones; h) Tipo de extracciones; i) Tipo de bracket; j) Distalador; k) Disyunción; l) Expansores.

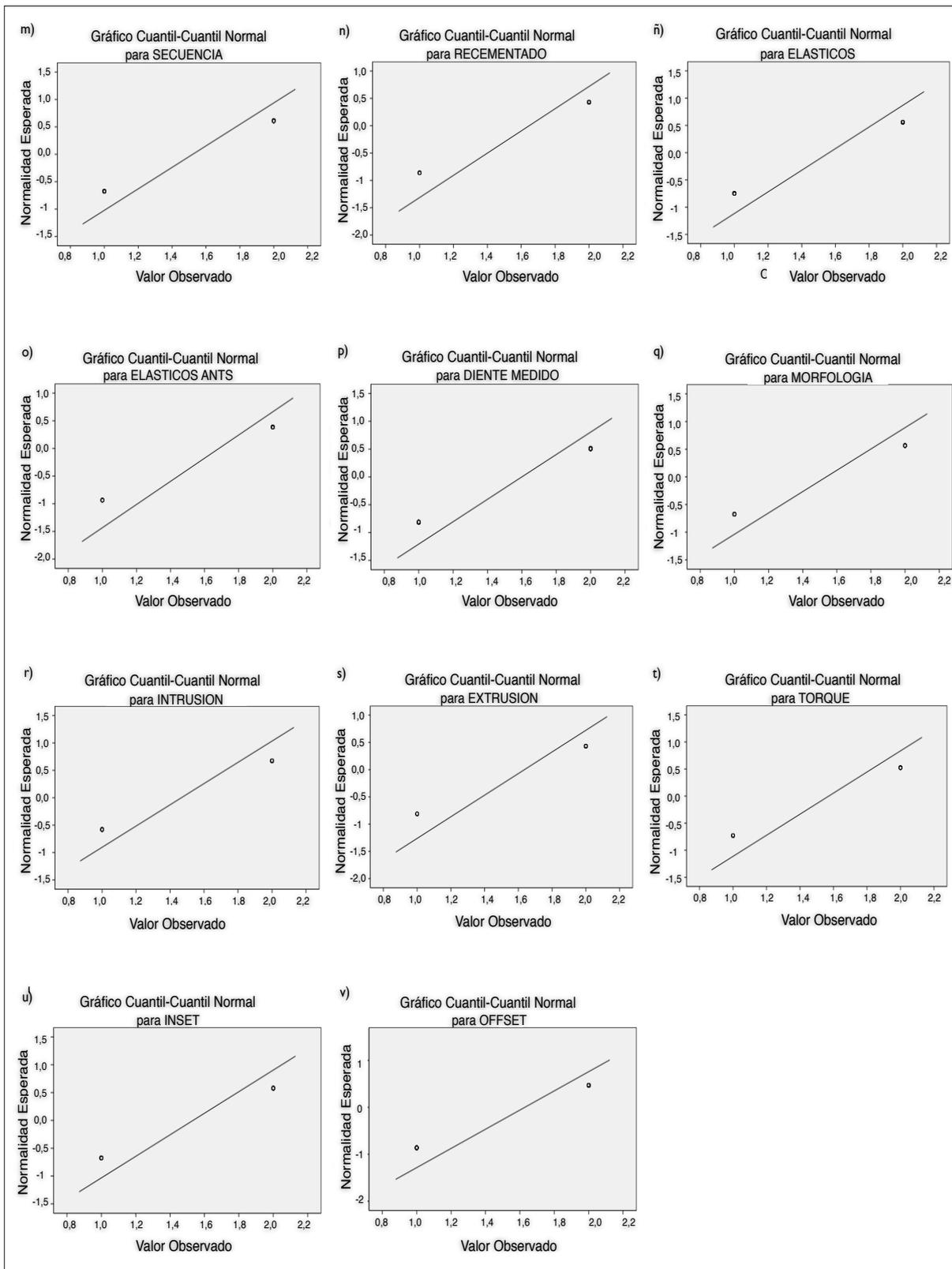


Figura 11 (continuación). m) Secuencia de arcos; n) Recementado; ñ) Elásticos de clase; o) Elásticos anteriores; p) Diente medido; q) Morfología apical; r) Intrusión; s) Extrusión; t) Torque selectivo; u) Inset; v) Offset.

La edad media de la muestra total fue de 18,63 años, con una desviación estándar de 9,28. No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la edad. La edad media del grupo de estudio (con RRAE ≥ 2 mm) fue de 18,24 años con una desviación estándar de 8,71; mientras que la edad media del grupo control (con RRAE < 2 mm) fue de 18,91 años con una desviación estándar de 9,72 (Figura 12, Tablas 4 y 5).

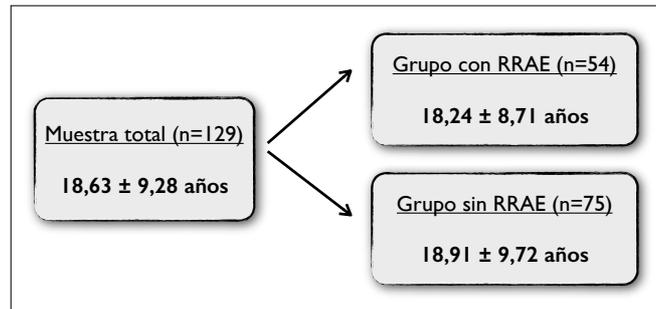


Figura 12. Edad media de los pacientes.

La duración media del tratamiento ortodóncico fue de 32,87 meses con una desviación estándar de 11,56 meses. El grupo con RRAE presentó una duración media de 33,83 ± 10,14 meses, mientras que en el grupo sin RRAE, la duración del tratamiento aunque fue algo menor, 32,19 ± 12,5 meses, no supuso una diferencia estadísticamente significativa (Figura 13, Tablas 4 y 5).

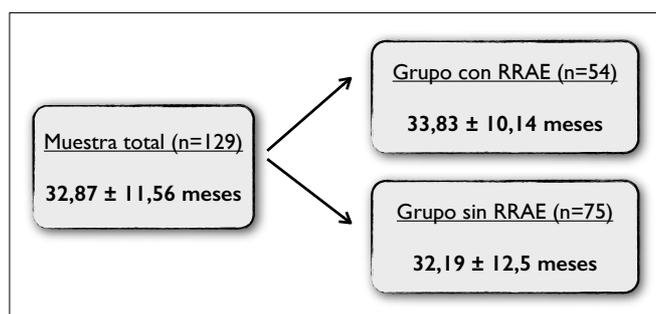


Figura 13. Duración media del tratamiento.

En las tablas 2 y 3, y las figuras 14, 15 y 16, se muestra la distribución de los parámetros cualitativos examinados en la muestra total y en cada una de las cohortes.

El 62,8% de la muestra se compuso por mujeres y el 37,2% por hombres. En el grupo con RRAE, el 31,5% fueron hombres y el 68,5% mujeres, mientras que en el grupo sin RRAE los hombres representaron al 41,3% de los sujetos y las mujeres el 58,7%.

Tal y como podemos observar en las gráficas correspondientes (Figuras 14, 15 y 16), la muestra total se compuso por un 57,43% de pacientes de Clase I, un 35,71% de pacientes de Clase II, y un 6,86% de pacientes de Clase III de Angle. En el grupo con RRAE, el 55,6% de pacientes eran de Clase I, el 38,9% de Clase II y el 5,6% de Clase III. Por otro lado, el grupo sin RRAE se compuso por un 58,7% de pacientes de Clase I, un 33,3% de Clase II y un 8% de Clase III.

La gran mayoría de los pacientes (97,43%) no habían sufrido un traumatismo dental antes del tratamiento de ortodoncia. Pese a la pequeña proporción de traumatismos presentes en la muestra, se observó que en el grupo con RRAE recogió una mayor proporción de los mismos (3,7%) que el grupo sin RRAE (1,3%).

Un 7% de la muestra total padecía asma y se medicaba para ello. En el grupo sin RRAE había una mayor cantidad de pacientes tratados para el asma, un 9,3%, que en el grupo con RRAE, un 3,7%.

El 38% de los casos fueron tratados con extracciones, y el 62% de los casos se resolvieron sin extracciones. Dentro del grupo de pacientes con RRAE, se observó una mayor proporción de casos tratados con extracciones (42,6%) en comparación con el grupo de pacientes sin RRAE (34,7%).

Entre los tipos de extracciones en la muestra total, el más frecuente (11,6%) fue el clasificado como “otro”, que consistía en extracciones que no seguían un patrón habitual (extracciones asimétricas, unitarias, etc). El patrón de extracciones de 5±5 fue el siguiente más prevalente en la muestra (7,8%), seguido de el 4+4 (6,2%), el 4±4 (5,4%), el 4+4/5-5 (3,9%) y el 5+5/4-4 (3,1%). Tanto en el grupo con RRAE como en el grupo control, el patrón de extracciones más frecuente fue el “otro”, con un 10,7%; pero

en el grupo con RRAE los siguientes patrones de extracción más prevalentes fueron el 4±4 y el 5+5/4-4, ambos con un 7,4% de entre el total, mientras que en el grupo sin RRAE, el patrón de extracciones más prevalente tras el “otro” fue el 5±5, con un 9,3% de prevalencia.

En todos los casos, el tipo de bracket más empleado fue el MSE, suponiendo un 78,3% de la muestra total, un 75,9% del grupo con RRAE y un 80% del grupo sin RRAE. Dentro de la muestra total, un 7,8% de los casos fueron tratados con brackets de Roth, y otro 7,8% fueron tratados con brackets Damon. En el grupo con reabsorción radicular, el 11,1% de los casos fue tratado con brackets Damon mientras que en el grupo sin reabsorción, el 5,3% de los casos empleó brackets Damon. Por otro lado, el 7,4% de los pacientes con RRAE había sido tratado con brackets de Roth, y el 8% de los pacientes sin RRAE había sido tratado con esos mismos brackets.

Un 6,2% de los 129 pacientes incluidos en la muestra habían sido tratados con distalamiento; un 7% con disyunción y un 27,9% con expansión. De entre los 54 casos con RRAE, el 3,7 % se habían tratado con distalamiento, el 7,4% con disyunción y el 22,2% con expansores. En cambio, de entre los 75 casos sin RRAE, el 8% se habían tratado con distalamiento, el 6,7% con disyunción y el 32% con expansores.

El 48,4% de los pacientes de la muestra total fueron tratados con una secuencia de arcos completa, mientras que el otro 51,6% de los pacientes fueron tratados con una secuencia de arcos incompleta. En 50,9% de los pacientes con RRAE y el 46,7% de los pacientes sin RRAE se trataron con la secuencia completa de arcos.

También se calculó el porcentaje de brackets recementados en los dientes de estudio. En la muestra total, el 45,7% habían sido recementados en algún momento durante el tratamiento, mientras que el 54,3% no fueron recementados. Dentro del grupo con reabsorción radicular, se recementaron menos brackets del diente de estudio (40,4%) que en grupo sin reabsorción radicular, en el que el 49,3% de los dientes estudio habían sido recementados.

En cuanto al uso de elásticos intermaxilares, el 91,4% de los pacientes de la muestra total utilizaron elásticos de clase, y el 61,1% utilizaron elásticos anteriores. Entre los

grupos de estudio, el 94,3% de los pacientes con RRAE y el 89,3% de los pacientes sin RRAE habían empleado elásticos de clase; mientras que el 54,9% de los pacientes con RRAE y el 65,3% de los pacientes sin RRAE habían empleado elásticos anteriores.

El diente tomado como diente de estudio, en la mayoría de los casos (65,1%), fue el incisivo lateral superior derecho. Dentro del grupo con RRAE, se eligió este diente en el 72,2% de los casos, y en el grupo sin RRAE, en el 60% de los casos.

La morfología apical que se presentó con más frecuencia fue la puntiaguda (28,7%), seguida de la curvada (27,9%), la redondeada (27,1%) y la cuadrada (16,3%). De entre los 54 dientes observados con RRAE, el 33,3% tenían una morfología apical puntiaguda, el 27,8% redondeada, otro 27,8% curvada, y la morfología cuadrada fue la que presentó una menor reabsorción radicular (el 11,1%). De entre los 75 dientes observados sin RRAE, el 28% presentaban una morfología curvada, el 26,7% redondeada, el 25,3% puntiaguda y el 20% cuadrada.

En cuanto a la intrusión, el 40,4% de los pacientes que sufrieron RRAE habían sido sometidos a movimientos de intrusión, mientras que un porcentaje bastante menor (25,2%) de los pacientes sin RRAE habían sido sometidos a intrusión.

Por otro lado, la extrusión se había realizado en el 38,5% de los casos con RRAE, y en el 28% de los casos sin RRAE.

Un movimiento de torque selectivo se practicó en el 36,5% de los pacientes con RRAE, y en el 29,7% de los pacientes sin RRAE.

Además, un movimiento de inset se había producido en el 25% de los casos con RRAE y en el 21,6% de los casos sin RRAE; mientras que un 5,8% de los casos con RRAE había recibido un movimiento de offset durante el tratamiento ortodóncico, y ninguno de los dientes de estudio sin RRAE había sido sometido a un doblez de offset.

Tabla 2. Características clínicas cualitativas de los pacientes examinados en la muestra total.

Parámetros clínicos	TOTAL MUESTRA (n=129) (%)
Sexo	
Hombre	37,2
Mujer	62,8
Clase Angle	
Clase I	57,43
Clase II	35,71
Clase III	6,86
Trauma	
Si	2,28
No	97,43
Asma (medicación)	
Si	7
No	93
Tratamiento	
Extracciones	38
Sin extracciones	62
Tipo de extracciones	
Ninguna	62
4±4	5,4
5±5	7,8
6±6	0
4+4/5-5	3,9
5+5/4-4	3,1
4+4	6,2
4-4	0
Otro	11,6
Tipo de bracket	
MSE	78,3
Roth	7,8
Damon	7,8
Tip edge	0,8
Honey	3,9
Camaleon	0,8
Zafiro	0
Lingual	0
Hilgers	0,8
Distalador	

Si	6,2
No	93,8
Disyunción	
Si	7
No	93
Expansores	
Si	27,9
No	72,1
Secuencia arcos	
Completa	48,4
Incompleta	51,6
Recementado	
Si	45,7
No	54,3
Elásticos de Clase	
Si	91,4
No	8,6
Elásticos Ant	
Si	61,1
No	38,9
Diente medido	
11	7
12	65,1
21	6,2
22	21,7
Morfología apical	
Puntiaguda	28,7
Redondeada	27,1
Cuadrada	16,3
Curvada	27,9
Intrusión	
Si	31,5
No	68,5
Extrusión	
Si	32,3
No	67,7
Torque selectivo	
Si	32,5
No	67,5
Inset	
Si	23
No	77
Offset	
Si	2,4
No	97,6

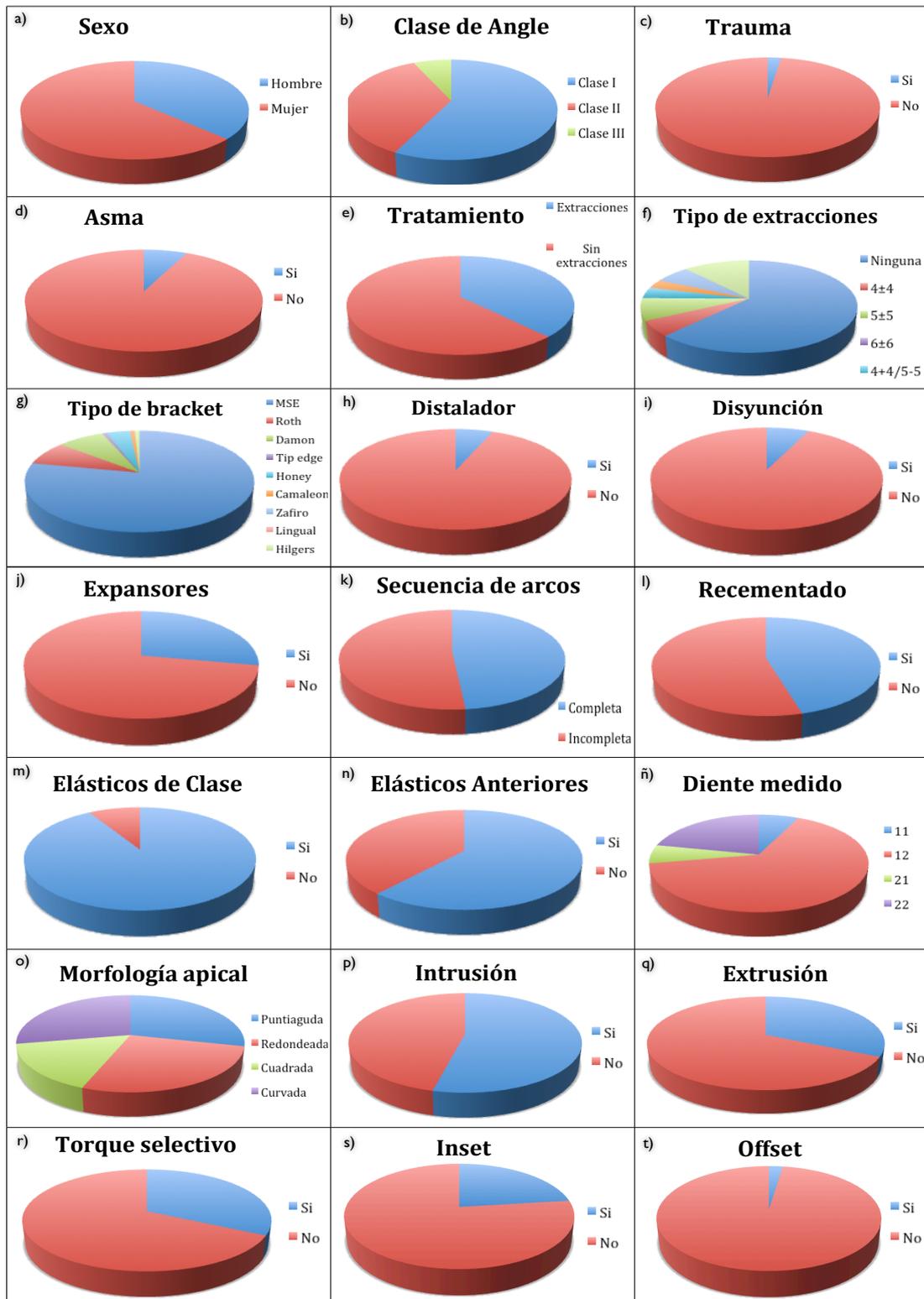


Figura 14. Características clínicas cualitativas de los pacientes examinados en la muestra total. a) Sexo; b) Clase de Angle; c) Trauma; d) Asma; e) Tratamiento con/sin extracciones; f) Tipo de extracciones; g) Tipo de bracket; h) Distalador; i) Disyunción; j) Expansores; k) Secuencia de arcos; l) Recementado; m) Elásticos de clase; n) Elásticos anteriores; ñ) Diente medido; o) Morfología apical; p) Intrusión; q) Extrusión; e) Torque selectivo; s) Inset; t) Offset.

Tabla 3. Características cualitativas clínicas de los pacientes examinados en cada una de las cohortes.

Parámetros clínicos	PACIENTES CON RRAE (n=54) n(%)	PACIENTES SIN RRAE (n=75) (%)
Sexo		
Hombre	31,5	41,3
Mujer	68,5	58,7
Clase Angle		
Clase I	55,6	58,7
Clase II	38,9	33,3
Clase III	5,6	8,0
Trauma		
Si	3,7	1,3
No	96,3	96,7
Asma		
Si	3,7	9,3
No	96,3	90,7
Tratamiento		
Extracciones	42,6	34,7
Sin extracciones	57,4	65,3
Tipo de extracciones		
Ninguna	57,4	65,3
4±4	7,4	4,0
5±5	5,6	9,3
6±6	0	0
4+4/5-5	5,6	2,7
5+5/4-4	7,4	0
4+4	3,7	8,0
4-4	0	0
Otro	10,7	10,7
Tipo de bracket		
MSE	75,9	80,0
Roth	7,4	8,0
Damon	11,1	5,3
Tip edge	1,9	0
Honey	3,7	4,0
Camaleon	0	1,3
Zafiro	0	0
Lingual	0	0
Hilgers	0	1,3
Distalador		
Si	3,7	8,0
No	96,3	92,0

Disyunción		
Si	7,4	6,7
No	92,6	93,3
Expansores		
Si	22,2	32,0
No	77,8	68,0
Secuencia arcos		
Completa	50,9	46,7
Incompleta	49,1	53,3
Recementado		
Si	40,4	49,3
No	59,6	50,7
Elásticos de Clase		
Si	94,3	89,3
No	5,7	10,7
Elásticos Ant		
Si	54,9	65,3
No	45,1	34,7
Diente medido		
11	5,6	8,0
12	72,2	60,0
21	7,4	5,3
22	14,8	26,7
Morfología apical		
Puntiaguda	33,3	25,3
Redondeada	27,8	26,7
Cuadrada	11,1	20,0
Curvada	27,8	28,0
Intrusión		
Si	40,4	25,2
No	59,6	74,7
Extrusión		
Si	38,5	28,0
No	61,5	72,0
Torque selectivo		
Si	36,5	29,7
No	63,5	70,3
Inset		
Si	25,0	21,6
No	75,0	78,4
Offset		
Si	5,8	0
No	94,2	100

RRAE: Reabsorción radicular apical externa ≥ 2 mm en al menos un incisivo superior.

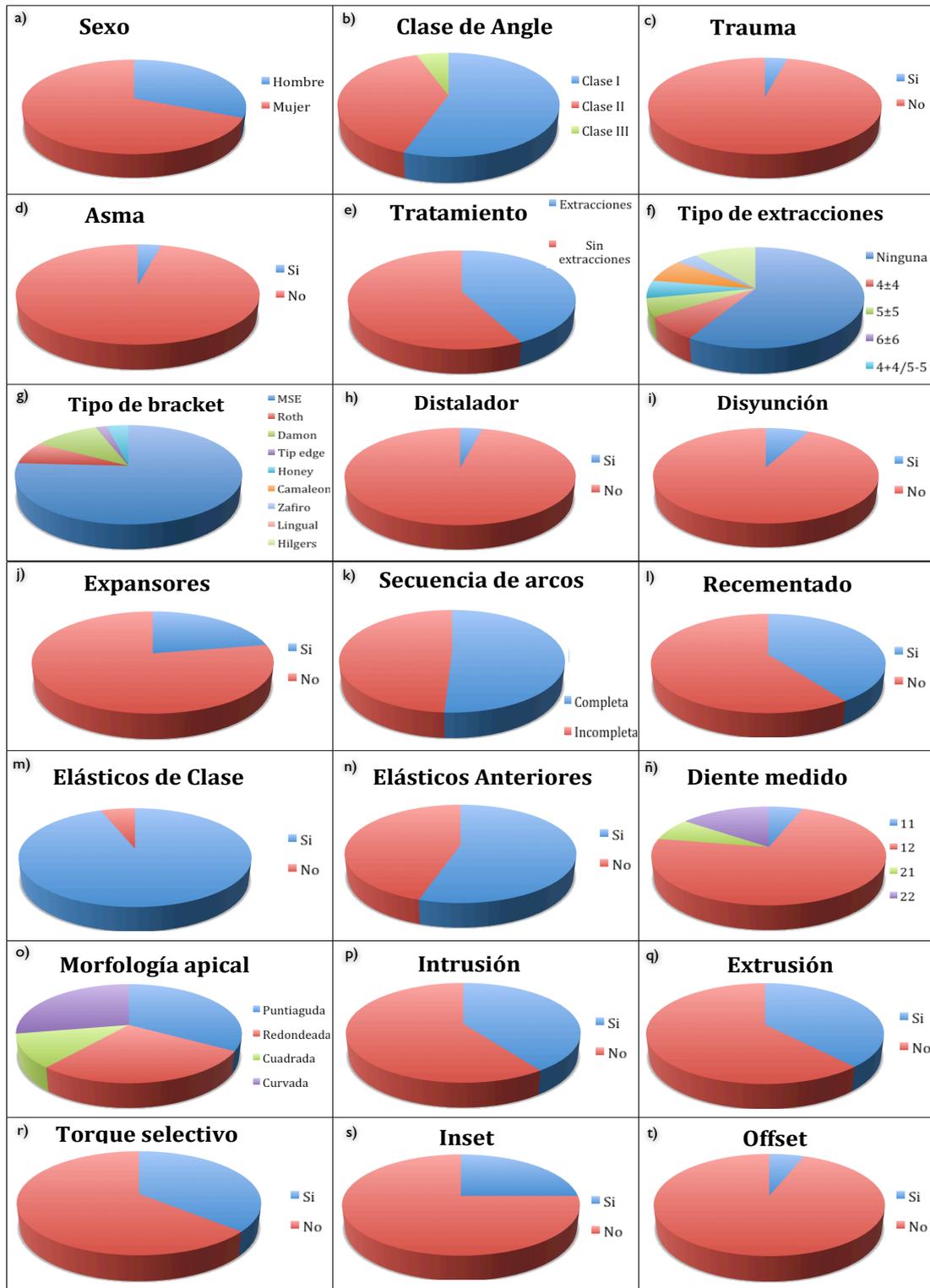


Figura 15. Características cualitativas clínicas de los pacientes examinados con RRAE. a) Sexo; b) Clase de Angle; c) Trauma; d) Asma; e) Tratamiento con/sin extracciones; f) Tipo de extracciones; g) Tipo de bracket; h) Distalador; i) Disyunción; j) Expansores; k) Secuencia de arcos; l) Recementado; m) Elásticos de clase; n) Elásticos anteriores; ñ) Diente medido; o) Morfología apical; p) Intrusión; q) Extrusión; e) Torque selectivo; s) Inset; t) Offset.

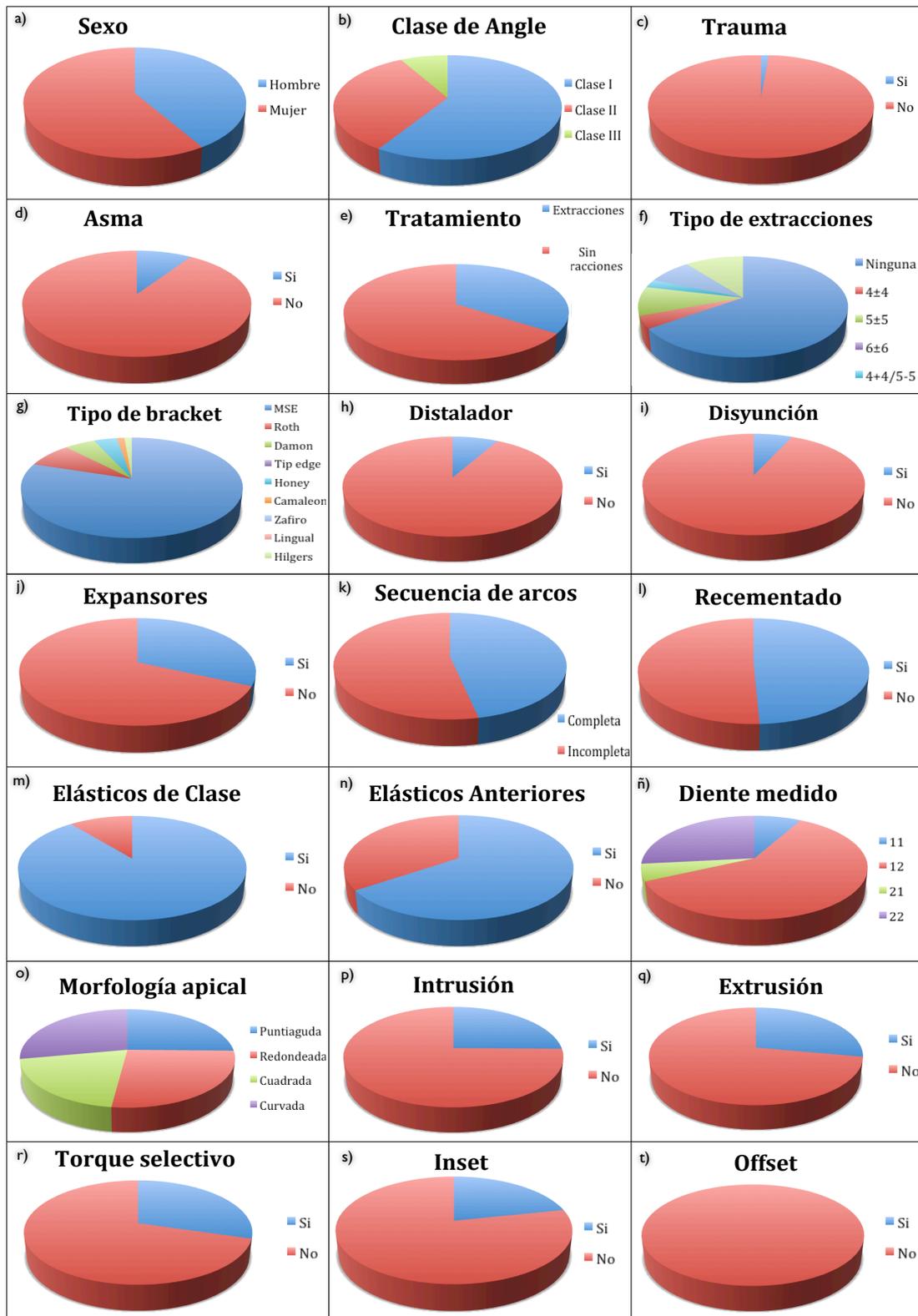


Figura 16. Características cualitativas clínicas de los pacientes examinados **sin RRAE**.
 a) Sexo; b) Clase de Angle; c) Trauma; d) Asma; e) Tratamiento con/sin extracciones; f) Tipo de extracciones; g) Tipo de bracket; h) Distalador; i) Disyunción; j) Expansores; k) Secuencia de arcos; l) Recementado; m) Elásticos de clase; n) Elásticos anteriores; ñ) Diente medido; o) Morfología apical; p) Intrusión; q) Extrusión; r) Torque selectivo; s) Inset; t) Offset.

En las siguientes tablas (Tabla 4 y 5) podemos ver que la cantidad media de movimiento sagital del incisivo en la muestra total fue de $0,36\text{mm} \pm 3,13\text{mm}$, mientras que en el grupo con RRAE fue de $0,26\text{ mm}$ y en el grupo sin RRAE, de $0,43\text{ mm}$.

En cuanto a la cantidad media de movimiento vertical en la muestra total, fue de $-2,07\text{mm} \pm 4,54\text{mm}$, traducándose el signo negativo como extrusión y el signo positivo como intrusión. En el grupo con RRAE, se observó también una extrusión media de $-1,41\text{mm} \pm 5,49\text{mm}$. En el grupo sin RRAE, se encontró un movimiento vertical medio extrusivo mayor, de $-2,55\text{mm} \pm 3,66\text{mm}$.

La proinclinación/retroinclinación media en la muestra total fue de $-1,45^\circ \pm 8,75^\circ$, traducándose el signo negativo como proinclinación, y el signo positivo como retroinclinación. En el grupo con RRAE, de $-0,99^\circ$, y en el grupo sin RRAE, de $-1,79^\circ$.

Tabla 4. Características clínicas cuantitativas de los pacientes examinados en la muestra total.

Parámetros clínicos	Media	DE	Mín.	Máx.
Edad (años)	18,63	9,28	7	53
Tiempo de tratamiento (meses)	32,87	11,56	13	69
Diferencia Sagital (mm)	0,36	3,13	-7,02	8,16
Diferencia Vertical (mm)	-2,07	4,54	-11,86	26,95
Proinclinación/Retroinclinación (°)	-1,45	8,75	-21,99	35,32

DE: Desviación Estándar; **Mín.:** Mínimo; **Máx.:** Máximo.; **mm:** milímetros; **°:** grados.

Tabla 5. Características clínicas cuantitativas de los pacientes examinados en cada una de las cohortes.

Parámetros clínicos	PACIENTES CON RRAE (n=54)				PACIENTES SIN RRAE (n=75)			
	Media	DE	Mín.	Máx.	Media	DE	Mín.	Máx.
Edad (años)	18,24	8,71	9,0	42,0	18,91	9,72	7,0	53,0
Tiempo de tto (meses)	33,83	10,14	18,0	64,0	32,19	12,5	13,0	69,0
Diferencia Sagital (mm)	0,26	2,99	-6,82	5,47	0,43	3,25	-7,02	8,16
Diferencia Vertical (mm)	-2,67	3,73	-11,77	5,04	-1,64	5,02	-11,86	26,95
Proinclin / Retroinclin (°)	-0,99	10,31	-21,99	35,32	-1,79	7,49	-17,38	16,97

RRAE: Reabsorción radicular apical externa $\geq 2\text{mm}$ en al menos un incisivo superior; **DE:** Desviación Estándar; **Mín.:** Mínimo; **Máx.:** Máximo; **Tiempo de tto:** Tiempo de tratamiento; **Proinclin / Retroinclin:** Proinclinación / Retroinclinación; **mm:** milímetros; **°:** grados.

En el análisis de interferencia de las distintas variables clínicas analizadas –sexo; edad; presencia o no de patología asmática medicada; clase de Angle; duración del tratamiento; tratamiento con/sin: extracciones, distalamiento, disyunción, expansión, recementado, elásticos de clase, elásticos anteriores, intrusión, extrusión, torque selectivo, inset, offset; secuencia de arcos completa/incompleta; diente medido; morfología apical; diferencia sagital y vertical de movimiento observada entre el inicio y el final del tratamiento–, en relación a la asociación con la RRAE en la muestra seleccionada, los resultados obtenidos indican la no existencia de asociación estadística ($p > 0.05$) entre esta patología y dichos parámetros clínicos. Esto es cierto a excepción de la secuencia de arcos (en la que comparábamos si se había seguido una secuencia de arcos completa o incompleta durante el tratamiento de ortodoncia ($p = 0,032$), la realización de dobleces de *inset* (cuantificado según si se habían hecho o no dobleces de *inset* en los arcos a nivel del diente de estudio durante el tratamiento) ($p = 0,038$) y el *offset* (valorando si se habían realizado o no dobleces de *offset* en el diente de estudio durante el tratamiento) ($p = 0,040$), tal y como se muestra en la Tabla 6. Así pues, consideramos que la muestra conserva suficiente homogeneidad, lo que permite la extrapolación directa en cuanto a la influencia de los alelos del gen de la osteopontina y su influencia en la RRAE.

Tabla 6. Influencia de las características clínicas de los pacientes examinados sobre la RRAE.

Parámetros clínicos	Coef. No estandariz.		Coef. Estandariz.		IC 95%		
	B	Error estándar	Beta	t	Valor de p	Límite inf.	Límite sup.
Sexo	-0,151	0,254	-0,155	-0,594	0,567	-0,726	0,424
Edad	-0,05	0,015	-0,087	-0,328	0,757	-0,039	0,029
Clase Angle	0,121	0,296	0,148	0,410	0,691	-0,549	0,792
Asma	0,042	0,607	0,020	0,069	0,946	-1,330	1,414
Duración del tto	0,001	0,011	0,032	0,125	0,904	-0,024	0,027
Tto	-0,227	0,278	-0,233	-0,817	0,435	-0,857	0,402
Distalamiento	-0,778	0,667	-0,262	-1,167	0,273	-2,286	0,730
Disyunción	0,172	0,598	0,097	0,287	0,780	-1,180	1,523
Expansión	0,275	0,347	0,266	0,794	0,448	-0,510	1,060
Secuencia arcos	0,797	0,314	0,785	2,539	0,032	0,087	1,507
Recementado	0,122	0,295	0,125	0,414	0,688	-0,545	0,790
Elásticos Clase	0,516	0,384	0,332	1,341	0,213	-0,354	1,385
Elásticos Ant.	-0,361	0,299	-0,370	-1,210	0,257	-1,037	0,314
Diente medido	0,169	0,803	0,057	0,211	0,838	-1,647	1,985
Morfo. apical	0,127	0,305	0,318	0,416	0,687	-0,563	0,816
Morfo. redond.	0,556	0,368	0,494	1,510	0,165	-0,277	1,390
Morfo. cuadrada	-0,180	0,482	-0,138	-0,373	0,717	-1,271	0,911
Morfo. curvada	-0,016	0,788	-0,015	-0,020	0,984	-1,799	1,767
Intrusión	0,366	0,287	0,370	1,272	0,235	-0,285	1,016
Extrusión	0,284	0,315	0,269	0,903	0,390	-0,428	0,996
Torque selectivo	-0,186	0,242	-0,186	-0,767	0,462	-0,734	0,362
Inset	0,624	0,257	0,631	2,432	0,038	0,044	1,205
Offset	1,624	0,678	0,547	2,394	0,040	0,089	3,158
Diferencia Vertical	0,014	0,039	0,108	0,357	0,729	-0,073	0,101
Diferencia Sagital	0,075	0,036	0,526	2,106	0,064	-0,006	0,156
Proinclinación	0,003	0,037	1,003	0,008	0,929	0,934	1,078

Coef.: Coeficiente; **estandariz.:** estandarizado; **IC:** Índice de confianza; **B:** Coeficiente Beta; **Tto:** Tratamiento; **Elásticos Ant.:** Elásticos Anteriores; **Morfo.:** Morfología; **redond.:** redondeada.

En la siguiente tabla (Tabla 7), se muestran las frecuencias genotípicas y distribuciones alélicas en nuestra muestra total, para cada una de las variaciones genéticas del gen de la

osteopontina estudiadas. Tal y como se observa, los sujetos homocigóticos para el alelo C del gen de la OPN (rs9138) y OPN (rs11730582) son los menos frecuentes en nuestra muestra. El alelo menos frecuente es el C para ambas variaciones genéticas, y el alelo más frecuente es el A para el gen OPN (rs9138) y el T para el gen OPN (rs11730582).

Tabla 7. Frecuencias genotípicas y distribuciones alélicas más y menos prevalentes de las variaciones genéticas del gen de la osteopontina OPN (rs9138) y OPN (rs11730582), en toda la muestra.

Variación genética	TOTAL MUESTRA				
	FG [n(%)]			Alelo – frec[n(%)]	Alelo + frec[n(%)]
	AA/TT	AC/TC	CC	C	A/T
OPN (rs9138)	71 (55,0)	47 (36,4)	11 (8,5)	69 (26,74)	189 (73,26)
OPN (rs11730582)	41 (31,8)	53 (41,1)	35 (27,1)	123 (47,67)	135 (52,33)

FG: Frecuencia genotípica; **frec:** frecuente; **OPN:** Osteopontina; **T:** Timina; **A:** Adenina; **C:** Citosina.

Las frecuencias de los polimorfismos de un nucleótido o variaciones genéticas analizadas para el gen de la osteopontina en sujetos con RRAE (igual o mayor a 2mm en al menos un incisivo superior) y en sujetos control, se distribuyen tal y como se representa en la Tabla 8. El 40,74% de los sujetos homocigóticos para el alelo C presente en el genotipo 2/2 del polimorfismo del gen de la osteopontina OPN (rs11730582), sufrieron RRAE, mientras que el 17,33% no. Asimismo, para la variante del gen OPN (rs9138), el 11,1% de los sujetos homocigóticos con un genotipo 2/2 para el alelo C, presentaron RRAE, y el 6,67%, no.

Tabla 8. Frecuencias genóticas y frecuencias alélicas más y menos prevalentes de las variaciones genéticas del gen de la osteopontina OPN (rs9138) y OPN (rs11730582), en sujetos con RRAE y sujetos control.

Variación genética	PACIENTES CON RRAE (n=54)					PACIENTES SIN RRAE (n=75)				
	FG[n(%)]			Alelo – frec [n(%)]	Alelo + frec [n(%)]	FG [n(%)]			Alelo – frec [n(%)]	Alelo + frec [n(%)]
	AA/TT	AC/TC	CC	C	A/T	AA/TT	AC/TC	CC	C	A/T
OPN (rs9138)	27 (50)	21 (38,9)	6 (11,1)	33 (30,56)	75 (69,44)	44 (58,67)	26 (34,67)	5 (6,67)	36 (24)	114 (76)
OPN (rs11730582)	8 (14,81)	24 (44,44)	22 (40,74)	68 (62,96)	40 (37,04)	33 (44)	29 (38,67)	13 (17,33)	55 (36,67)	95 (63,33)

RRAE: Reabsorción radicular apical externa ≥ 2 mm en al menos un incisivo superior; **FG:** Frecuencia genotípica; **frec:** frecuente; **OPN:** Osteopontina; **T:** Timina; **A:** Adenina; **C:** Citosina.

En la siguiente tabla (Tabla 9) podemos observar la comparativa entre los genotipos de los polimorfismos del gen de la OPN (rs9138, rs11730582) en relación al riesgo de padecer RRAE secundaria al tratamiento ortodóncico.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($P=0,0001^*$) en los individuos con el genotipo menos frecuente, que es el genotipo 2/2, homocigóticos para el alelo C del gen de la osteopontina (rs11730582); así como una leve tendencia a un efecto protector en sujetos heterocigóticos para el alelo C (rs11730582), en comparación con los otros genotipos ($P=0,011^*$).

Tal y como podemos observar, ser homocigoto para el alelo C en la variación genética OPN (rs11730582), implica un riesgo aumentado en 6,98 veces a sufrir RRAE post-ortodóncica en comparación con los sujetos que no presentan este polimorfismo [OR: 6,98 ($p=0.0001^*$)], con un intervalo de confianza del 95%. Por otro lado, no se observó ningún tipo de efecto significativo protector o de predisposición para las variaciones genóticas resaltadas a nivel de la variación genética OPN (rs9138). Por tanto, ser homo o heterocigoto para el alelo C no se relaciona de una manera estadísticamente significativa con la aparición de la RRAE post-ortodóncica.

Tabla 9. Genotipos de los polimorfismos del gen de la OPN (rs 9138, rs11730582) asociados al riesgo de padecer RRAE secundaria al tratamiento ortodóncico

Variación genética	Alelo - frec	Genotipos comparados	Odds ratio (ajustada)	Riesgo de RRAE \geq 2mm	
				IC del 95%	Valor de p
OPN (rs9138)	C	CC vs AA, AC	-	-	-
		AA vs CC, AC	1,018	0,254 - 4,078	0,98
		AC vs AA, CC	0,922	0,419 - 2,028	0,839
OPN (rs11730582)	C	CC vs CT, TT	6,98	2,48 - 19,609	0,0001
		TT vs CC, CT	0,591	-	0,133
		CT vs CC, TT	0,293	0,11 - 0,75	0,011

RRAE: Reabsorción radicular apical externa \geq 2mm en al menos un incisivo superior; **frec:** frecuente; **IC:** Intervalo de confianza; **Valor de p:** $p > 0.05$

6. DISCUSIÓN

Hoy en día, los ortodoncistas se encuentran con la dificultad de predecir la RRAE secundaria al tratamiento ortodóncico, puesto que esta secuela se da de forma muy variable entre los individuos tratados, incluso cuando se utilizan protocolos similares para solventar casos clínicos con la misma maloclusión.

Tanto en el ámbito de la odontología como en el resto de campos biomédicos, es esencial construir un mapa genético de enfermedades bien definido, que nos permitirá identificar a los individuos susceptibles a padecer ciertas enfermedades. En el caso de la ortodoncia y en relación con las reabsorciones radiculares a las que esta especialidad puede dar lugar, identificar a los pacientes que presentan ciertas variaciones genéticas o polimorfismos implicados en la aparición de la RRAE, es importante para predecir y prevenir la aparición de esta complicación antes de que se inicie el tratamiento ortodóncico. Por otro lado, conocer qué otros factores individuales de nuestros pacientes así como qué factores relativos al tratamiento ortodóncico pueden implicar un riesgo aumentado de padecer RRAE, nos permitirá planificar tratamientos de ortodoncia más personalizados.

La literatura afirma que, con el fin de evaluar la presencia o ausencia de RRAE, una radiografía panorámica pre-tratamiento y otra post-tratamiento aportan suficiente precisión para realizar mediciones lineares, siempre y cuando la inclinación de la cabeza del paciente al realizarse la radiografía no exceda los 10°, y el plano oclusal se encuentre en una posición similar en ambas proyecciones^{8,244}. Además, se ha descrito que las limitaciones de las mediciones en radiografías panorámicas son mucho menos críticas para los dientes maxilares¹⁸³, y se ven reducidas por el factor de corrección descrito por Linge y Linge⁴¹ y modificado por Brezniak y cols²⁴¹. En general, las radiografías extraorales son proyecciones menos precisas que las radiografías periapicales para estos objetivos, no obstante, debemos tener en cuenta que la toma seriada de radiografías periapicales no es un tipo de práctica o arma diagnóstica que suele hacerse de forma estandarizada en los tratamientos de ortodoncia. La realización de este tipo de proyecciones paralelizadas y estandarizadas de radiografías periapicales, a pesar de ser las ideales, no son factibles hoy en día para el abordaje y clarificación de la hipótesis propuesta, por no estar justificadas éticamente, tal y como ocurre en el presente estudio^{8,85,140}. En base a los criterios expuestos, el contexto de la investigación propuesta exigió y razonó el empleo de ortopantomografías y radiografías laterales de cráneo para tal valoración en nuestro estudio. Todas estas fueron realizadas por el

mismo individuo experimentado, el mismo cefalostato y empleando el mismo método. En estas ortopantomografías, tal y como se había realizado en varios estudios publicados de referencia^{7,8,104,209}, se tomó como variable la cantidad de RRAE (mayor o menor a 2mm) que hubiera sufrido el incisivo central o lateral superior con mayor longitud antes de iniciarse el tratamiento ortodóncico o, en su defecto, el que tuviera mayor grado de reabsorción tras el tratamiento ortodóncico. Así se estableció el grupo de estudio y el grupo control. Los métodos de medición empleados en las ortopantomografías habían sido publicados con anterioridad^{41,241}, por lo que se permite realizar una comparativa con otros estudios realizados en este mismo campo^{11,85,209}. Nuestro estudio ofrece la medición tanto milimétrica como en porcentaje de la cantidad de RRAE, aportando la ventaja de tratarse de mediciones más realistas clínicamente, puesto que existen variaciones en las longitudes radiculares de la población.

A pesar de todo lo expuesto, una precisión absoluta es difícil de lograr haciendo mediciones sobre imágenes en dos dimensiones como constituyen las proyecciones radiográficas, por lo que errores en relación a la precisión son prácticamente inevitables en este tipo de mediciones, hasta que en un futuro el empleo de un sistema en tres dimensiones esté totalmente justificado desde un punto de vista ético^{85,245}. Con la finalidad de evitar el error inter- e intra-observacional, se realizaron mediciones repetidas, tal y como se explica con detalle en la sección de material y métodos, y los resultados obtenidos fueron favorables, con una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las las mediciones originales y las repetidas ($p > 0.05$), tal y como también había sucedido en otros estudios con una metodología similar a la nuestra^{85,209,246}. En nuestro estudio, además, se mostró un error inter-observacional con un coeficiente de correlación intraclase de 98,4 y un índice de concordancia muy favorable ($k=1,00$) para las mediciones en las teleradiografías laterales y en las ortopantomografías.

La cantidad media de RRAE obtenida en nuestra muestra fue de 1,92mm. Empleando la fórmula utilizada en el estudio de Pereira y cols⁸⁵, el porcentaje medio de pérdida de material dentario radicular de nuestros 129 pacientes fue de 12,37%. Nanekrunsgren y cols²⁴⁶, observaron en su estudio una RRAE media de 1,39mm y 8,24% en los incisivos centrales superiores y de 1,69mm y 10,16% en los incisivos laterales superiores. Pereira y cols⁸⁵, obtuvieron una RRAE promedio de 10,5% en los incisivos laterales superiores y de 10% en los incisivos centrales superiores.

Las teleradiografías laterales de cráneo pre- y post-tratamiento de los pacientes de nuestra muestra nos sirvieron para calcular la cantidad de movimiento vertical, sagital y angular producido en los incisivos superiores durante el tratamiento de ortodoncia. Nos basamos en la publicación de Baccetti y colaboradores en la que describen la línea estable basilar (SBL) y su perpendicular^{239,240}. Aunque no hayamos encontrado otros estudios que hayan utilizado este método con la misma finalidad, estas mediciones suponen una forma fiable para cuantificar la amplitud de los movimientos en los dientes de estudio, puesto que se toma como referencia una línea fácilmente identificable y calibrable en las teleradiografías laterales de cráneo, que no se modifica a partir de los 4 o 5 años de edad.

Dado que la etiología de la RRAE es multifactorial y que todavía no se conocen los determinantes de su aparición con exactitud, recogimos un total de 26 variables de cada uno de los pacientes de nuestra muestra, algunas de las cuales individuo-dependientes y otras tratamiento-dependientes^{5,49}, con la finalidad de aportar evidencia científica y determinar cuáles de estas variables podrían suponer un riesgo aumentado de padecer RRAE.

La primera variable recogida fue el sexo. Algunos autores afirman que existe una mayor incidencia de RRAE en hombres que en mujeres^{42,85}. Otros, señalan una mayor incidencia en el género femenino¹⁰⁹. Aún y así, muchos otros autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la aparición de RRAE según el sexo, como es el caso de Bishara y colaboradores¹⁰⁵, Pandis y colaboradores¹⁷⁹, Ngan y colaboradores¹⁷, Fontana y colaboradores²¹⁸, Mohandesan y colaboradores¹⁵⁶, Linhartova y colaboradores²⁰⁹, o nuestro propio caso.

En cuanto a la clase de Angle, no resultó ser, en nuestro estudio, una variable significativa en relación a la aparición de RRAE. Tampoco resultó serlo para Nanekrunsan y colaboradores²⁴⁶, para Pereira y colaboradores⁸⁵, para Linhartova y colaboradores²⁰⁹, ni para Kaley y Phillips⁷². Sin embargo, otros autores han señalado que las maloclusiones de clase III y de clase II^{72,80} –sobre todo aquellas que exigen la corrección de un gran resalte⁴¹–, son especialmente peligrosas, ya que favorecen la aparición de RRAE.

Diversos estudios han definido los traumatismos dentales previos al tratamiento de ortodoncia como un factor de riesgo a padecer RRAE^{41,150}. No obstante, algunos

autores¹⁴⁹ han señalado que si el traumatismo había sido leve o moderado y no se observaban lesiones periodontales tras 5 meses del trauma, se podían mover ortodóncicamente los dientes con un pronóstico parecido al resto de dientes no dañados. Tanto Brin y cols⁸⁰, como Mandall y cols¹⁷⁸ y Levander y cols¹⁴⁵, consideran que no existe un mayor riesgo de padecer RRAE en dientes que hayan sufrido un traumatismo. Por otro lado, una revisión de la literatura¹⁵⁰ determinó que un diente traumatizado podía moverse con ortodoncia presentando un mínimo riesgo de padecer RRAE, siempre y cuando la pulpa no hubiera sido comprometida de forma importante, y no se hubiera infectado ni necrotizado. En el caso de que hubiera evidencia de daño pulpar, recomendaban que se realizara la endodoncia antes de empezar el tratamiento de ortodoncia. En nuestro estudio, se incluyeron pocos casos con traumatismos (2,28%), que no suponen una muestra suficientemente representativa para relizar asociaciones. Esta variable resultó no ser estadísticamente significativa en el análisis de regresión logística binaria.

El asma es otra variable que se ha asociado en varias ocasiones con la aparición de la RRAE, por ser una enfermedad que involucra al sistema inmunitario y cursa con inflamación y con la activación de una serie de moléculas que se ven también implicadas en la reabsorción radicular por movimiento ortodóncico^{75,115,116}. Sin embargo, McNab y cols⁸¹ consideran que este tipo de reabsorciones afecta con más frecuencia a los dientes posteriores que a los anteriores, por su proximidad al seno maxilar, y en nuestro estudio tan solo cuantificamos la reabsorción radicular de los dientes anteriores. Esto podría explicar que el asma no haya resultado ser una variable significativa en cuanto a la aparición de RRAE dentro de nuestra muestra.

Los incisivos superiores son los dientes más sensibles a las reabsorciones radiculares, y esto es debido a la morfología cónica de su raíz y a que suelen ser los dientes sometidos a mayor cantidad de movimiento durante el tratamiento ortodóncico, ya sea por motivos oclusales, funcionales o estéticos⁶. Varios autores han descrito el incisivo lateral superior como el diente con más predisposición a padecer RRAE^{82,90,246}. Seguidamente, y en orden decreciente, se encuentran los incisivos centrales superiores, los incisivos inferiores, el primer molar inferior, el segundo premolar inferior, y el segundo premolar superior^{18,30,68}. El diente elegido para nuestro estudio fue el incisivo superior que presentara la mayor longitud al iniciar el tratamiento o, en su defecto, el que presentara más reabsorción al final del tratamiento ortodóncico. En nuestra muestra, en el 86,8% de los casos se eligió un incisivo lateral superior como diente de estudio.

La morfología radicular es otro de los factores individuo-dependientes que se han tenido en cuenta en varios estudios como posibles factores de riesgo de la reabsorción radicular. Brin y colaboradores⁸⁰ concluyeron con los dientes con morfología apical anómala estaban más predispuestos a presentar RRAE moderada o severa, en comparación con aquellos dientes con morfología apical normal. Para Nanekrungsan y colaboradores²⁴⁶, una morfología radicular anómala consiste en una forma dilacerada o puntiaguda. Estos autores encontraron que este tipo de raíces estaban asociadas a un riesgo aumentado de padecer RRAE, tal y como ya habían descrito otros^{90,143,247}. Oyama y colaboradores²⁴⁸ estudiaron la distribución del estrés producido por la movimientos verticales (intrusión) y horizontales (lingualización) en las raíces dentales usando un modelo de elementos finitos, comparando cinco morfologías radiculares distintas (normal, roma, corta, curvada, y puntiaguda –en forma de pipeta-). Encontraron que las raíces cortas presentaban un estrés importante localizado en la parte media de la raíz. Las raíces romas, no presentaron estrés significativo. Las raíces curvas y las de forma de pipeta, presentaron un estrés significativo en su ápice radicular. En nuestro estudio, clasificamos las raíces según si eran puntiagudas, redondeadas, curvadas o cuadradas. Los resultados obtenidos, pese a no ser significativos, mostraron un porcentaje elevado (33,3%) de dientes con morfología apical puntiaguda afectados por RRAE.

Algunos estudios han relacionado la edad de inicio del tratamiento con la aparición de la reabsorción radicular asociada a la ortodoncia. En el paciente adulto, el ligamento periodontal está menos vascularizado y es más estrecho, mientras que el hueso es más denso, por lo que diversos autores afirman que los adultos son más susceptibles a padecer RRAE²⁴⁹. Otros autores^{41,42,250} no han encontrado esta asociación entre la edad y la RRAE, y nosotros tampoco. En nuestro estudio, la edad media de sujetos con RRAE fue de 18,24 años y la de sujetos sin RRAE, de 18,91 años.

La duración del tratamiento es otra de las variables que han sido relacionadas con la RRAE, considerándose un tratamiento más duradero como un tratamiento de mayor riesgo para la aparición y severidad de la reabsorción radicular^{42,85,155,156,250}. Además, también se ha relacionado un tratamiento de ortodoncia más largo con una mayor probabilidad de tener afectados de RRAE un mayor número de dientes¹⁵⁷. Sin embargo, otros autores no están de acuerdo, puesto que una mayor duración del tratamiento no

tiene por qué suponer una mayor fuerza en los dientes, ya que los aparatos pueden mantenerse pasivos^{87,143}. En nuestro estudio hemos observado que se cumple esta segunda afirmación. La duración media del tratamiento de los 54 pacientes con RRAE fue de 33,83 meses, sin diferir mucho de la duración media del tratamiento de los 75 pacientes sin RRAE, que fue de 32,19 meses. No se observó una significancia de esta variable en relación a la reabsorción radicular ($p>0.05$).

Algunos estudios determinan que en los incisivos superiores de los pacientes tratados ortodóncicamente con extracciones de premolares, aparece más RRAE^{80,85,157,218}. Hay autores que determinan que la RRAE se da en el 75% de los casos con extracciones, mientras que en los casos tratados sin extracciones la frecuencia se reduce casi al 39%^{78,158,170}. Sin embargo, algunos otros estudios indican una falta de asociación entre los tratamientos de extracciones y la aparición de RRAE^{42,179,209,251}. Nuestros resultados coinciden con estos últimos, en los que las extracciones no han sido una variable estadísticamente significativa en relación a la reabsorción radicular ($p>0.05$), pese a que hemos observado una mayor proporción de casos tratados con extracciones entre los sujetos con RRAE que entre los sujetos control (42,6% y 34,7% respectivamente).

Los casos de extracciones suelen relacionarse con una mayor cantidad de movimiento sagital de los dientes anterosuperiores y por tanto, una mayor prevalencia de la reabsorción radicular^{68,85,90,156,218,246}. Pero no todos los casos de extracciones implican grandes movimientos sagitales de los incisivos superiores. El recorrido sagital de los incisivos dependerá del patrón de extracciones empleado, de la cantidad de apiñamiento y de la proinclinación incisiva de la que partía el paciente al inicio del tratamiento. Por tanto, bajo nuestro criterio, no se puede afirmar que la variable “caso de extracciones” conlleve a un riesgo aumentado de padecer RRAE en todos los casos. En nuestro estudio, la cantidad media de movimiento sagital del incisivo en el grupo con RRAE fue de 0,26 mm y en el grupo sin RRAE, de 0,43 mm; por lo que no se cumple que a un mayor recorrido sagital, haya más RRAE. Sin embargo, existen multitud de otros factores relacionados con la aparición de la RRAE, y además, se trata de distancias tan pequeñas, que no permiten una comparativa significativa entre ambas.

El patrón de extracciones realizado fue también una variable recogida en nuestro estudio. Pese a no resultar ser una variable significativa, observamos que en el grupo con RRAE, fueron más prevalentes los patrones de extracciones 4±4 (7,4% de los casos) y 4+4/5-5 (5,6% de los casos), que implicarían una mayor retracción anterior,

que en el grupo sin RRAE (4% y 2,7% de los casos, respectivamente).

Cualquier tipo de movimiento dentario puede causar reabsorciones radiculares, pero el movimiento de intrusión ha sido descrito como especialmente iatrogénico^{159,160}, sobretodo si es aplicado conjuntamente con torque radiculolingual¹⁶¹. Se cree que esto es así porque en los movimientos intrusivos se concentra la presión en el ápice radicular¹⁶⁰. En cambio, se han descrito en la literatura los movimientos de extrusión como los menos dañinos en cuanto a la aparición de reabsorción radicular⁸⁸, y se ha sugerido que los dientes son hasta cuatro veces más susceptibles a padecer RRAE tras un movimiento de intrusión en comparación con movimientos de extrusión¹⁶⁰. En las mediciones de las teleradiografías laterales de cráneo pre- y post-tratamiento, pudimos calcular el movimiento vertical medio de la muestra total, que fue de 2,07mm de extrusión. Dentro del grupo con RRAE, esta extrusión fue menor (1,41mm) que en el grupo sin RRAE (2,55mm). Dado que estamos hablando de medias, podríamos suponer que en el grupo con RRAE hay una mayor cantidad de dientes sometidos a intrusión que en el grupo sin RRAE. Esto podemos corroborarlo analizando las variables clínicas cualitativas, donde hemos podido ver que el 40,4% de los sujetos con RRAE fueron sometidos a fuerzas intrusivas, mientras que tan sólo un 25,2% de los individuos del grupo sin RRAE habían sido sometidos a fuerzas intrusivas. Pese a observar esta tendencia de asociación de intrusión con RRAE, ni la variable cualitativa “intrusión”, ni “extrusión”, ni la variables cuantitativas “diferencia vertical” resultaron ser estadísticamente significativas respecto a la aparición de RRAE ($p>0.05$).

Bartley y colaboradores¹⁶⁹ determinaron que magnitudes más elevadas de torque pueden causar más RRAE, especialmente en el área apical. En la cuantificación de proinclinación/retroinclinación en las teleradiografías laterales de cráneo, la media fue un movimiento de $1,45^\circ \pm 8,75^\circ$ de proinclinación. En el grupo con RRAE, los incisivos terminaron el tratamiento con una cantidad media de proinclinación inferior ($0,99^\circ$) al grupo sin RRAE ($1,79^\circ$). No obstante, aunque los resultados cefalométricos finales fueran estos, un dobléz de torque selectivo se realizó en el 36,5% de los pacientes con RRAE, y en el 29,7% de los pacientes sin RRAE, por lo que vemos una mayor tendencia a la RRAE en sujetos a los que se les aplica una fuerza extra de torque. Aún y así, tampoco en este caso la variable cualitativa “torque selectivo” ni la cuantitativa “proinclinación/retroinclinación” fueron estadísticamente significativas en la aparición de la RRAE ($p>0.05$).

En los casos en los que se aplicaron dobleces de *inset* u *offset*, observamos una mayor cantidad de RRAE. Estas dos variables clínicas resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis de interferencia de las variables clínicas ($p=0,038$ y $p=0,40$, respectivamente). Por tanto, podríamos decir que tanto los dobleces de *inset* como los de *offset*, en los sujetos de nuestra muestra, implican un riesgo aumentado a la aparición de la RRAE. No hemos encontrado otros estudios que valoren estas dos variables como posibles factores de riesgo de la reabsorción radicular. No obstante el número limitado de pacientes sometidos a este tipo de dobleces hace que el análisis de subcluster sea limitado en su solidez y los resultados cuestionables por su potencial sesgo.

La mayoría de pacientes de nuestro estudio (78,3% de la muestra total) habían sido tratados con brackets convencionales de arco recto con slot de 0.18'', tipo MSE. El resto, fueron principalmente tratados con brackets Roth (7,8%) y Damon (7,8%) . Scott y colaboradores¹⁸⁰ compararon el efecto de los brackets Damon 3 de autoligado con otros brackets de ligado convencional (Synthesis, Ormco), empleando la misma secuencia de arcos en todos los pacientes, y observaron que la reabsorción radicular obtenida al finalizar el tratamiento, no difería en ambos casos. En nuestro estudio, el tipo de bracket utilizado tampoco fue significativo en cuanto a la aparición de RRAE.

Existe poca evidencia en la literatura en cuanto a los resultados del tipo de secuencia de arcos empleada en relación a la RRAE. Mandall y colaboradores¹⁷⁸ compararon 3 secuencias de arcos distintas, en slot de 0.022'', y concluyeron que no habían diferencias estadísticamente significativas entre las 3 secuencias de arcos utilizadas. En nuestro estudio, en cambio, la secuencia de arcos completa o incompleta, fue una variable estadísticamente significativa en relación al padecimiento de RRAE ($p=0,032$).

Durante el tratamiento ortodóncico, hay momentos en los que se hace necesario el recementado de un bracket para corregir la posición dentaria. Nosotros quisimos valorar, si el hecho de descementar un bracket y volverlo luego a cementar, implicaba un riesgo aumentado a que se reabsorbiera la raíz radicular. Pero en nuestra muestra, este factor no fue estadísticamente significativo, por lo que podríamos decir que no es arriesgado recementar un bracket hablando en términos de reabsorción radicular. No hemos encontrado otros estudios que estudiaran esta variable, por lo que no hemos podido contrastar nuestra conclusión al respecto.

Otra variable del tratamiento que hemos evaluado en este estudio ha sido el uso de elásticos intermaxilares. Mirabella y Artun⁸², relacionaron la duración del uso de elásticos de Clase II con una reabsorción radicular canina. Linge y Linge^{41,87},

encontraron una reabsorción radicular aumentada asociada al uso de elásticos de Clase II. Alwali y colaboradores¹⁷⁷ describieron que el uso de elásticos intermaxilares de Clase II y de Clase III como fuente de anclaje, son factores de riesgo de la reabsorción radicular. Por el contrario, ni Sameshima y Sinclair⁹⁰, ni Fontana y colaboradores²¹⁸, encontraron esta asociación. Motokawa y colaboradores¹⁵⁷, por otra parte, observaron un mayor número de dientes con reabsorción radicular severa en los casos tratados con elásticos durante un largo tiempo (más de 6 meses). Sin embargo, cuando contabilizaron el número de pacientes con RRAE en vez del número de dientes con RRAE, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de elásticos intermaxilares durante más o menos tiempo. Nosotros, en nuestro estudio, no hemos cuantificado los meses de utilización de los elásticos, pero sí hemos recogido si el uso de los elásticos era a nivel anterior o posterior, tanto en los casos como en los controles; y hemos podido observar que el 54,9% de los individuos con RRAE y el 65,3% de los individuos sin RRAE habían usado en algún momento elásticos anteriores. En cuanto a los elásticos de clase, el 94,3% de los sujetos con RRAE los habían utilizado, y el 89,3% de los sujetos sin RRAE también. Ninguna de las dos variables fueron significativas ($p > 0.05$) en el estudio, por lo que no podemos determinar que en la muestra analizada, el uso de elásticos anteriores o de clase esté asociado a la aparición de la RRAE.

La mayoría de estudios que han cuestionado la disyunción como factor de riesgo de la RRAE, lo han hecho fijándose en los molares y premolares¹⁷⁶. Vardimon y colaboradores²⁵², pasaron a fijarse en los incisivos de un modelo animal, y encontraron una asociación positiva entre la expansión rápida del paladar y la aparición de RRAE en los incisivos centrales superiores. Fontana y colaboradores²¹⁸ y Pereira y colaboradores⁸⁵, pasaron a estudiar la RRAE de los incisivos superiores de humanos tras la disyunción. El grupo de Fontana y colaboradores²¹⁸, no encontraron una asociación significativa entre la disyunción y la RRAE. Esto mismo es lo que hemos encontrado nosotros en nuestro estudio, en el que el 7% de la muestra fue tratada con disyunción. Por el contrario, Pereira y colaboradores⁸⁵, sí encontraron una mayor reabsorción radicular en los incisivos superiores de los pacientes sujetos a una disyunción con un Hyrax. Ellos consideran que este hallazgo podría explicarse por tratarse de los dientes más cercanos a la sutura intermaxilar.

No hemos encontrado estudios sobre la RRAE que consideren la expansión lenta como variable. Nosotros sí la hemos evaluado, pero ha resultado ser una variable que no ha presentado diferencias estadísticamente significativas en relación a la aparición de RRAE.

En cuanto al distalamiento, Fontana y colaboradores²¹⁸, concluyeron que el distalamiento con Péndulo no era una variable significativa en la aparición de RRAE. En nuestra muestra, tampoco hemos encontrado que el distalamiento sea una variable significativa.

En relación a la predisposición genética a la RRAE, tal y como se ha mencionado en la introducción, varios autores han descrito variaciones genéticas que parecen estar asociadas a un riesgo incrementado de padecer RRAE tras un tratamiento de ortodoncia⁷⁻¹¹.

En este contexto, se han realizado investigaciones de varios genes implicados en el proceso de remodelado óseo y la RRAE, como es el grupo de genes de la *IL1*⁸⁻¹¹. En algunos estudios como los de Al Qawasmi y cols⁸, Bastos Lages y cols⁹ e Iglesias-Linares y cols¹¹ se ha descrito una asociación entre un polimorfismo del gen *IL1B* (+3953/+3954 C<T) y una mayor manifestación clínica de la RRAE. Sin embargo, otros estudios realizados también en pacientes, han cuestionado esta asociación^{10,209,253}. Por otro lado, se han descrito asociaciones entre los polimorfismos del gen *IL1A* (-889)¹⁰ y el gen de la *IL1RN* (+2018)^{11,209} con la aparición de esta complicación del tratamiento ortodóncico.

El gen *P2RX* también ha sido sujeto de estudio en el ámbito de la RRAE²¹⁵. El grupo de trabajo de Pereira y colaboradores encontraron que el polimorfismo rs1718119 de este gen en el genotipo GG de su muestra, resultaba ser una protección ante la reabsorción radicular⁸⁵.

Algunos estudios han investigado el sistema de regulación osteoclástica y odontoclástica RANK/RANKL/OPG. Al-Qawasmi y colaboradores encontraron una estrecha relación entre el marcador D18S64 y el gen *TNFRSF11A* (codificador de RANK), y la RRAE⁷. Sin embargo, Pereira y colaboradores no encontraron ninguna asociación entre el polimorfismo rs1805034 de *TNFRSF11A* y la RRAE, ni entre el polimorfismo rs3102735 de *TNFRSF11B* (codificador de OPG) y la RRAE⁸⁵.

Por otro lado, también se han estudiado las variaciones genéticas del receptor de la vitamina D, y se ha encontrado una asociación entre los polimorfismos del receptor de la vitamina D (*TaqI* rs731236) y la aparición de RRAE²¹⁸.

En cuanto al gen de la osteopontina, objeto de estudio de esta tesis doctoral, se han publicado interesantes artículos recientemente que han demostrado el destacado papel que posee esta glicoproteína como mediadora en la adhesión de los odontoclastos a la superficie radicular, y por tanto, su influencia en el inicio de la RRAE. El estudio de un modelo de ratones modificados genéticamente con ablación del gen de la OPN, ha aportado información muy relevante en cuanto a la función de la OPN en el contexto de la RRAE post-ortodóncica^{49,230}. Chung y colaboradores⁴⁹, concluyeron que el déficit de OPN conduce al incremento de los odontoclastos suprimidos y a la disminución de reabsorción radicular tras la aplicación de fuerzas mecánicas en los dientes. Por otro lado, asociaron la sobreexpresión de la OPN con varias condiciones patológicas activadas por procesos inflamatorios básicos, tales como artritis²⁵⁴ y cicatrización de las heridas²⁵⁵, entre muchas otras. En este contexto, se describió que las variaciones en la secuencia en el gen codificante de la OPN (rs9138 y rs11730582), se relacionan con un incremento en los niveles de OPN *in vitro* e *in vivo*^{231,238,256}.

No obstante, que estas observaciones respecto a la RRAE en el modelo animal se dieran también en los humanos, y que las variaciones en la secuencia genómica de la OPN que afectan a la actividad y persistencia biológica de esta proteína pudieran estar asociadas con un riesgo aumentado de sufrir RRAE tras el tratamiento ortodóncico, son cuestiones que todavía no habían sido clarificadas.

En 2014, nuestro equipo publicó un artículo en el que relacionamos, por primera vez, las variaciones genéticas del gen de la osteopontina (rs9138, rs11730582) con la aparición de RRAE²¹⁹. Las conclusiones a las que se llegó fueron, por un lado, que los individuos que hubieran heredado ser homocigotos para el alelo 2 del gen de la OPN (rs9138), presentaban un riesgo moderado [OR: 4,10 (P=0.045*)] de sufrir RRAE post-ortodóncica; y por otro lado, los sujetos homocigotos para el alelo 2 del gen de la OPN (rs11730582) poseían una marcada predisposición a sufrir RRAE postortodóncica [OR: 11,68 (P=0.039*)]. En este caso, con una muestra más amplia, hemos visto que el ser homo o heterocigoto para el alelo C en la variación genética OPN (rs9138) no se relaciona de una manera estadísticamente significativa con la aparición de la RRAE post-ortodóncica. Sin embargo, sí hemos podido confirmar que ser homocigoto para el

alelo C del gen de la OPN (rs11730582) implica una predisposición elevada a padecer RRAE post-ortodóncica [OR: 6,98 (P=0.0001*)]. Además, también hemos podido reafirmar que aquellos sujetos con un genotipo heterocigoto para la variación genética OPN (rs11730582), presentan una tendencia marginal a estar protegidos levemente frente a esta patología [OR: 0,29 (P=0.011*)].

Estos nuevos datos sugieren algún tipo de asociación, directa o secundaria, entre las definidas variaciones del grupo de genes de la *IL1* en el contexto de la reabsorción radicular y el tratamiento ortodóncico⁸⁻¹¹, con estas variaciones genéticas a nivel de la OPN. Así pues, estos hallazgos representan una confirmación basada en evidencia científica de que la RRAE post-ortodóncica está asociada con variaciones genéticas a nivel de la OPN. Hemos podido confirmar que los resultados obtenidos de este trabajo son consistentes con los datos aportados previamente en las investigaciones realizadas en el modelo de roedor transgénico. Así pues, el resultado del movimiento dental provocado por la ortodoncia en un individuo con niveles de expresión de OPN incrementados, podría provocar la fusión de los odontoclastos y su adhesión a la superficie radicular; procesos facilitados por las integrinas $\alpha_v\beta_3$ presentes en las membranas celulares de los odontoclastos, que reconocen el tripéptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) que contiene la OPN^{49,227}, y conducir a una RRAE post-ortodóncica.

Recientemente se ha sugerido que la OPN está involucrada en el desarrollo de la osteolisis de los osteoclastos, controlando la secreción de citoquinas pro- y anti-inflamatorias de los macrófagos, como es el caso de la IL-1 β *in vivo*²⁵⁷, y también *in vitro*, donde la OPN induce la regulación de la IL-1 β en los monocitos humanos²⁵⁸. De forma similar, el proceso de regulación de los odontoclastos podría estar modulado por la combinación de un haplotipo alélico aún desconocido, junto con estos genes, que posteriormente ejerce una repercusión directa –negativa o positiva– en la RRAE. Sin embargo, todavía falta por clarificar si las vías moleculares involucradas, que aquí se describen, conviven en intercomunicación en la patología de la RRAE, o bien si coexisten diversos modelos de activación sobre los odontoclastos/osteoclastos que repercuten de modo paralelo sobre la RRAE.

Como posible limitación de nuestro estudio, debemos tener en cuenta que la RRAE es una patología multifactorial compleja con una posible heterogeneidad genética, en la que la interacción entre múltiples genes, factores ambientales y factores mecánicos, hacen que el efecto de un único gen, como es el de la osteopontina, juegue un papel pequeño en todo el proceso de la reabsorción radicular. Además, deberían tenerse en cuenta las diferencias en las frecuencias de polimorfismos entre las etnias y localizaciones tomadas como ámbito de estudio. Puesto que la totalidad de nuestra muestra se trata de sujetos de origen caucásico y españoles, se restringen los resultados obtenidos en nuestro estudio a este grupo de la población. Estos motivos nombrados podrían explicar la variedad de resultados obtenida en distintas investigaciones sobre otros genes ya nombrados, como el de la IL1, relacionados con una predisposición genética a la RRAE^{8-11,209,253}. Estos matices deberían tenerse en cuenta en futuras investigaciones sobre el mismo tema.

Asimismo, la evidencia *in vivo* de la repercusión de las variaciones genéticas de la OPN sobre la estructura biológica radicular deberían de ser apoyadas y fundamentadas sobre un análisis de sobreexpresión inmunocitoquímico aún por evidenciar.

Aunque el tamaño muestral podría incrementarse, el presente estudio se trata de uno de los más completos realizados hasta el momento en el contexto de la RRAE, puesto que además de estudiarse el papel del gen de la osteopontina en el proceso de la reabsorción radicular, se han estudiado también otras 26 variables dependientes del propio individuo o del tratamiento de ortodoncia que podrían también haber estado relacionadas con la aparición de la RRAE.

7. CONCLUSIONES

En base a los resultados descritos, podemos concluir lo siguiente:

- De todas las variables individuo-dependientes y tratamiento-dependientes evaluadas en nuestra muestra, tan solo la realización de dobles hacia la cortical bucal o vestibular así como un protocolo no secuencial de arcos, han resultado estar relacionadas con la aparición de la RRAE de forma estadísticamente significativa.
- Los pacientes homocigóticos para el alelo C de la variación genética OPN (rs11730582), presentan un riesgo aumentado de padecer RRAE post-ortodóncica de 6,98 veces mayor en comparación con el resto de genotipos, describiéndose una tendencia ligeramente protectora en aquellos sujetos heterocigóticos para el alelo T.
- No se han observado asociaciones estadísticamente significativas para ninguna de las variaciones genotípicas asociadas al SNP (rs9138)
- El presente trabajo permite concluir que existe evidencia de que la RRAE post-ortodóncica está asociada con variaciones genéticas al menos a nivel del gen de la OPN (rs11730582) en humanos. Por tanto, heredar este alelo específico, supone un factor de susceptibilidad genética a padecer RRAE en el grupo muestral analizado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez-Quintanilla D, Canut JA. Estudio experimental de la reabsorción radicular ortodóncica en el incisivo humano. *Rev Esp Ortod.* 1997; 27(1): 17-27.
2. Zahrowski J, Jeske A. Apical root resorption is associated with comprehensive orthodontic treatment but not clearly dependent on prior tooth characteristics or orthodontic techniques. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142(1): 66-68.
3. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: The basic science aspects. *Angle Orthod.* 2002; 72(2): 175-179.
4. Wang Z, McCauley LK. Osteoclasts and odontoclasts: signaling pathways to development and disease. *Oral Dis.* 2011; 17(2): 129-142.
5. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993; 103(2): 138-146.
6. Weltman B, Vig KW, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 137(4): 462-476.
7. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: linkage of chromosome-18 marker. *J Dent Res.* 2003; 82(5): 356-360.
8. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003; 123(3): 242-252.
9. Bastos Lages EM, Drummond AF, Pretti H, Costa FO, Lages EJ, Gontijo AI, et al. Association of functional gene polymorphism IL-1beta in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(4): 542-546.
10. Gülden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A, Diedrich P. Interleukin-1 polymorphisms in relation to external apical root resorption (EARR). *J Orofac Orthop.* 2009; 70(1): 20-38.
11. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico R, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Ortega-Rivera H, Mendoza-Mendoza A, et al. Postorthodontic external root resorption is associated with IL1 receptor antagonist gene variations. *Oral Dis.* 2012; 18(2): 198-205.
12. Lee KS, Straja SR, Tuncay OC. Perceived long-term prognosis of teeth with orthodontically resorbed roots. *Orthod Craniofac Res.* 2003; 6(3): 177-191.
13. García Ballesta C, Iglesias Linares A. Lesiones del ligamento periodontal. En: Mendoza Mendoza A. *Traumatología oral en odontopediatría.* 2ª edición. Madrid: Ergon; 2012. p. 1-22.
14. Gunraj MN. Dental root resorption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(6): 647-653.
15. Kessler F, Oteo J. Reabsorción dentaria. En: García Barbero J. *Patología y terapéutica dental.* 1ª edición. Madrid: Síntesis; 2005. p. 207-218.

16. Canut JA, Sampietro Á. Movimiento ortodóncico: reacción tisular ante las fuerzas. En: Canut JA. Ortodoncia clínica y terapéutica. 2ª edición. Barcelona: Masson; 2000. p. 271-273.
17. Ngan DC, Kharbanda OP, Byloff FK, Darendeliler MA. The genetic contribution to orthodontic root resorption: a retrospective twin study. *Aust Orthod J.* 2004; 20(1): 1-9.
18. Abuabara A. Biomechanical aspects of external root resorption in orthodontic therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(8): E610-613.
19. Wedenberg C. Evidence for a dentin-derived inhibitor of macrophage spreading. *Scand J Dent Res.* 1987; 95(5): 381-388.
20. Patel S, Ricucci D, Durak C, Tay F. Internal root resorption: a review. *J Endod.* 2010; 36(7): 1107-1121.
21. Gunraj MN. Dental root resorption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(6): 647-653.
22. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence Int.* 1999; 30(1): 9-25.
23. Llana-Puy MC, Amengual-Lorenzo J, Forner-Navarro L. Idiopathic external root resorption associated to hypercalciuria. *Medicina Oral.* 2002; 7(3): 192-199.
24. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption - diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol.* 2003; 19(4): 175-182.
25. Andreasen JO, Andreasen FM. Root resorption following traumatic dental injuries. *Proc Finn Dent Soc.* 1992; 88 Suppl 1: 95-114.
26. Andreasen JO. External root resorption: its implication in dental traumatology, paedodontics, periodontics, orthodontics and endodontics. *Int Endod J.* 1985; 18(2): 109-118.
27. Kettering J, Torabinejad M. Microbiología e inmunología. En: Cohen S, Burns R. *Vías de la pulpa.* 7ª edición. Madrid: Harcourt; 1999. p. 439-451.
28. Tronstad, L. Root resorption - etiology, terminology and clinical manifestations. *Endod Dent Traumatol.* 1988; 4(6): 241-252.
29. Hammarstrom L, Lindskog S. General morphological aspects of resorption of teeth and alveolar bone. *Int Endod J.* 1985; 18(2): 93-108.
30. Sastre T, Carrascal JM. Reabsorción radicular. En: Varela M. *Ortodoncia interdisciplinar.* 1ª edición. Madrid: Ergon; 2005. p. 235-270.
31. García C, Pérez L, Cortés O. Alteraciones radiculares en las lesiones traumáticas del ligamento periodontal: revisión sistemática. *RCOE.* 2003; 8(2): 197-208.
32. Andreasen JO, Andreasen FM, Backland LK, Flores MT. Pathophysiology and consequences of dental trauma. In: *Traumatic dental injuries: A manual.* 1st edition. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003. p. 8-13.
33. Filippi A, Pohl Y, Von Arx T. Decoronation of an ankylosed tooth for preservation of alveolar bone prior to implant placement. *Dent Traumatol.* 2001; 17(2): 92-95.
34. Sapir S, Shapira J. Decoronation for the management of an ankylosed young permanent tooth. *Dent Traumatol.* 2008; 24(1): 131-135.

35. Pohl Y, Filippi A, Kirschner H. Auto-alloplastic trasplantation of a primary canine after traumatic loss of a permanent central incisor. *Dent Traumatol.* 2001; 17(4): 188-193.
36. Moffat MA, Smart CM, Fung DE, Welbury RR. Intentional surgical repositioning of an ankylosed permanent maxillary incisor. *Dent Traumatol.* 2002; 18(4): 222-226.
37. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993; 103(1): 62-66.
38. Heithersay GS. Clinical, radiologic and histopathologic features of invasive cervical resorption. *Quintessence Int.* 1999; 30(1): 27-37.
39. Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Verbeken E, Wevers M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Cervical external root resorption in vital teeth. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(6): 580-585.
40. Massler M, Malone AJ. Root resorption in human permanent teeth. *Am J Orthod.* 1954; 40(8): 619-633.
41. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991; 99(1): 35-43.
42. Baumrind S, Korn EL, Boyd RL. Apical root resorption in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(3): 311-320.
43. Horiuchi A, Hotokezaka H, Kobayashi K. Correlation between cortical plate proximity and apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114(3): 311-318.
44. Harris EF, Robinson QC, Woods MA. An analysis of causes of apical root resorption in patients not treated orthodontically. *Quintessence Int.* 1993; 24(6): 417-428.
45. Harris EF, Butler ML. Patterns of incisor root resorption before and after orthodontic correction in cases with anterior open bites. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992; 101(2): 112-119.
46. Gulabivala K, Searson LJ. Clinical diagnosis of internal resorption: an exception to the rule. *Int Endod J.* 1995; 28(5): 255-260.
47. Saralegui A, González C. Histología dental. En: García J. *Patología y terapéutica dental.* 1ª edición. Madrid: Síntesis; 2005. p.49-58.
48. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2000; 11(11): 905-913.
49. Chung CJ, Soma K, Rittling SR, Denhardt DT, Hayata T, Nakashima K, et al. OPN deficiency suppresses appearance of odontoclastic cells and resorption of the tooth root induced by experimental force application. *J Cell Physiol.* 2008; 214(3): 614-620.
50. Sasaki T. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Tech.* 2003; 61(6): 483-495.
51. Bosshardt DD, Degen T, Lang NP. Sequence of protein expression of bone sialoprotein and osteopontin at the developing interface between repair

- cementum and dentin in human deciduous teeth. *Cell Tissue Res.* 2005; 320(3): 399-407.
52. Oshiro T, Shibasaki Y, Martin TJ, Sasaki T. Immunolocalization of vacuolar-type H⁺-ATPase, cathepsin K, matrix metalloproteinase-9, and receptor activator of NFkappaB ligand in odontoclasts during physiological root resorption of human deciduous teeth. *Anat Rec.* 2001; 264(3): 305-311.
 53. Talic N, Evans CA, Daniel JC, George A, Zaki AM. Immunohistochemical localization of alphabeta3 integrin receptor during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(2): 178-184.
 54. Tyrovolas JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci.* 2008; 50(4): 367-376.
 55. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007; 49(1): 1-12.
 56. Lossdörfer S, Götz W, Jäger A. Immunohistochemical localization of receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) and its ligand (RANKL) in human deciduous teeth. *Calcif Tissue Int.* 2002; 71(1): 45-52.
 57. Jäger A, Kunert D, Friesen T, Zhang D, Lossdörfer S, Götz W. Cellular and extracellular factors in early root resorption repair in the rat. *Eur J Orthod.* 2008; 30(4): 336-345.
 58. Levin LG. Root resorption. In: Hargreaves KM, Goodies HE, Tay FR. Seltzer and Bender's Dental Pulp. 2nd edition. Chicago: Quintessence Publishing; 2012. p. 397-420.
 59. Hou LT, Liu CM, Lei JY, Wong MY, Chen JK. Biological effects of cementum and bone extracts on human periodontal fibroblasts. *J Periodontol.* 2000; 71(7): 1100-1109.
 60. Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, Somerman MJ, McCauley LK. The role of parathyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts. *J Periodontol.* 2004; 75 (9): 1247-1254.
 61. Wu YM, Richards DW, Rowe DJ. Production of matrix-degrading enzymes and inhibition of osteoclast-like cell differentiation by fibroblast-like cells from the periodontal ligament of human primary teeth. *J Dent Res.* 1999; 78(2): 681-689.
 62. Okamura T, Shimokawa H, Takagi Y, Ono H, Sasaki S. Detection of collagenase mRNA in odontoclasts of bovine root-resorbing tissue by in situ hybridization. *Calcif Tissue Int.* 1993; 52(4): 325-330.
 63. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 2006; 40(1): 11-28.
 64. Linsuwanont B, Takagi Y, Ohya K, Shimokawa H. Expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA and protein during deciduous tooth resorption in bovine odontoclasts. *Bone.* 2002; 31(4): 472-478.
 65. Stedman's Medical Dictionary. 28th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 66. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod.* 2002; 72(2): 180-184.

67. Montenegro VC, Jones A, Petocz P, Gonzales C, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 22. Root resorption after the application of light and heavy extrusive orthodontic forces: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 141(1): e1-9.
68. Segal GR, Schiffman PH, Tuncay OC. Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7(2): 71-78.
69. Bates S. Absorption. *Br J Dent Sci.* 1856; 1:256.
70. Ottolengui R. The physiological and pathological resorption of tooth roots. *Items of Interest.* 1914; 36: 332-362.
71. Remington DN, Joondeph DR, Artun J, Riedel RA, Chapko MK. Long-term evaluation of root resorption occurring during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989; 96(1): 43-46.
72. Kaley J, Phillips C. Factors related to root resorption in edgewise practice. *Angle Orthod.* 1991; 61(2): 125-132.
73. Mavragani M, Bøe OE, Wisth PJ, Selvig KA. Changes in root length during orthodontic treatment: advantages for immature teeth. *Eur J Orthod.* 2002; 24(1): 91-97.
74. Ono E, Medici Filho E, Faig Leite H, Tanaka JL, De Moraes ME, De Melo Castilho JC. Evaluation of simulated external root resorptions with digital radiography and digital subtraction radiography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 201; 139(3): 324-333.
75. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129(4): 469.e1-32.
76. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12(2): 113-119.
77. Lupi JE, Handelman CS, Sadowsky C. Prevalence and severity of apical root resorption and alveolar bone loss in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 109(1): 28-37.
78. Harris EF, Boggan BW, Wheeler DA. Apical root resorption in patients treated with comprehensive orthodontics. *J Tenn Dent Assoc.* 2001; 81(1): 30-33.
79. Darendeliler MA, Kharbanda OP, Chan EK, Srivicharnkul P, Rex T, Swain MV, et al. Root resorption and its association with alterations in physical properties, mineral contents and resorption craters in human premolars following application of light and heavy controlled orthodontic forces. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7(2): 79-97.
80. Brin I, Tulloch JF, Koroluk L, Philips C. External apical root resorption in Class II malocclusion: a retrospective review of 1- versus 2-phase treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003; 124(2): 151-156.
81. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999; 116(5): 545-551.

82. Mirabella AD, Artun J. Prevalence and severity of apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Eur J Orthod.* 1995; 17(2): 93-99.
83. Levander E, Malmgren O, Stenback K. Apical root resorption during orthodontic treatment of patients with multiple aplasia: a study of maxillary incisors. *Eur J Orthod.* 1998; 20(4): 427-434.
84. Killiany DM. Root resorption caused by orthodontic treatment: an evidence-based review of literature. *Semin Orthod.* 1999; 5(2): 128-133.
85. Pereira S, Lavado N, Nogueira L, Lopez M, Abreu J, Silva H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1B, OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis.* 2014; 20(7): 659-667.
86. Hartsfield JK Jr, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(2): 115-122.
87. Linge BO, Linge L. Apical root resorption in upper anterior teeth. *Eur J Orthod.* 1983; 5(3): 173-183.
88. Harry MR, Sims MR. Root resorption in bicuspid intrusion. A scanning electron microscope study. *Angle Orthod.* 1982; 52(3): 235-258.
89. Blake M, Woodside DG, Pharoah MJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with the edgewise and Speed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108(1): 76-84.
90. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001; 119(5): 505-510.
91. Brudvik P, Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur J Orthod.* 1993; 15(4): 249-263.
92. Brudvik P, Rygh P. Non-clast cells start orthodontic root resorption in the periphery of hyalinized zones. *Eur J Orthod.* 1993; 15(6): 467-480.
93. Hellsing E, Hammarstrom L. The hyaline zone and associated root surface changes in experimental orthodontics in rats: a light and scanning electron microscope study. *Eur J Orthod.* 1996; 18(1): 11-18.
94. Kohno S, Kaku M, Tsutsui K, Motokawa M, Ohtani J, Tenjo K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement. *J Dent Res.* 2003; 82(3): 177-182.
95. Yoshimatsu M, Shibata Y, Kitaura H, Chang X, Moriishi T, Hashimoto F, et al. Experimental model of tooth movement by orthodontic force in mice and its application to tumor necrosis factor receptor-deficient mice. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(1): 20-27.
96. Kokkinos PP, Shaye R, Alam BS, Alam SQ. Dietary lipids, prostaglandin E2 levels, and tooth movement in alveolar bone of rats. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53(3): 333-337.
97. Brudvik P, Rygh P. Root resorption beneath the main hyalinized zone. *Eur J Orthod.* 1994; 16(4): 249-263.

98. Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Arana-Chavez VE. Root resorption on torqued human premolars shown by tartrate-resistant acid phosphatase histochemistry and transmission electron microscopy. *Angle Orthod.* 2006; 76(6): 1015-1021.
99. Faltin RM, Faltin K, Sander FG, Arana-Chavez VE. Ultrastructure of cementum and periodontal ligament after continuous intrusion in humans: a transmission electron microscopy study. *Eur J Orthod.* 2001; 23(1): 35-49.
100. Abass SK, Hartsfield JK Jr. Orthodontics and external apical root resorption. *Semin Orthod.* 2007; 13(4): 246-256.
101. Vardimon AD, Graber TM, Voss LR, Lenke J. Determinants controlling iatrogenic external root resorption and repair during and after palatal expansion. *Angle Ortod.* 1991; 61(2): 113-122.
102. Owman-Moll P, Kurol J. The early reparative process of orthodontically induced root resorption in adolescents--location and type of tissue. *Eur J Orthod.* 1998; 20(6): 727-732.
103. Brudvik P, Rygh P. The repair of orthodontic root resorption: an ultrastructural study. *Eur J Orthod.* 1995; 17(3): 189-198.
104. Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997; 111(3): 301-309.
105. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. *Angle Orthod.* 1995; 65(6): 395-401.
106. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Weaver MR, Foroud TM, Faust DM, et al. Root resorption associated with orthodontic force in inbred mice: genetic contributions. *Eur J Orthod.* 2006; 28(1): 13-19.
107. Abass SK, Hartsfield JK Jr, Al-Qawasmi RA, Everett ET, Foroud TM, Roberts WE. Inheritance of susceptibility to root resorption associated with orthodontic force in mice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134(6): 742-750.
108. Bishara SE, Vonwald L, Jakobsen JR. Changes in root length from early to mid-adulthood: resorption or apposition?. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999; 115(5): 563-568.
109. Kjaer I. Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 1995; 17(1): 25-34.
110. Spurrier SW, Hall SH, Joondeph DR, Shapiro PA, Riedel RA. A comparison of apical root resorption during orthodontic treatment in endodontically treated and vital teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990; 97(2): 130-134.
111. Harris EF, Baker WC. Loss of root length and crestal bone height before and during treatment in adolescent and adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990; 98(5): 463-469.
112. Odenrick L, Brattström V. Nailbiting: frequency and association with root resorption during orthodontic treatment. *Br J Orthod.* 1985; 12(2): 78-81.
113. Otis LL, Hong JS, Tuncay OC. Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004; 7(3): 165-177.

114. Taithongchai R, Sookkorn K, Killiany DM. Facial and dentoalveolar structure and the prediction of apical root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(3): 296-302.
115. Nishioka M, Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A. Root resorption and immune system factors in the Japanese. *Angle Orthod.* 2006; 76(1): 103-108.
116. Nigul K, Jagomagi T. Factors related to apical root resorption of maxillary incisors in orthodontic patients. *Stomatologija.* 2006; 8(3): 76-79.
117. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996; 22(8): 418-421.
118. Hayashi N, Yamaguchi M, Nakajima R, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces. *Oral Dis.* 2012; 18(4): 375-388.
119. Ketcham AH. A progress report of an investigation of apical root resorption of vital permanent teeth. *Int J Orthod.* 1929; 15: 310-328.
120. Steadman SR. Resume of the literature on root resorption. *Angle Orthod.* 1942; 12(1): 28-38.
121. Phillips JR. Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod.* 1955; 25(1): 1-22.
122. Rygh P. Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod.* 1977; 47(1): 1-16.
123. Olsen CB, Tangchaitrong K, Chippendale I, Graham HK, Dahl HM, Stockigt JR. Tooth root resorption associated with a familial bone dysplasia affecting mother and daughter. *Pediatr Dent.* 1999; 21(6): 363-367.
124. Poumpros E, Loberg E, Engström C. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod.* 1994; 64(5): 389-393.
125. Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent.* 1999; 23(3): 259-264.
126. Verna C, Dalstra M, Melsen B. Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 2003; 25(4): 359-363.
127. Loberg EL, Engström C. Thyroid administration to reduce root resorption. *Angle Orthod.* 1994; 64(5): 395-399.
128. Nakao A, Kajiyama H, Fukushima H, Fukushima A, Anan H, Ozeki S, et al. PTHrP induces Notch signaling in periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 2009; 88(6): 551-556.
129. Ong CK, Joseph BK, Waters MJ, Symons AL. Growth hormone receptor and IGF-I receptor immunoreactivity during orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod.* 2001; 71(6): 486-493.
130. 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.
131. Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K, Shibazaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA, et al. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod.* 2009; 79(4): 715-726.

132. Villa PA, Oberti G, Moncada CA, Vasseur O, Jaramillo A, Tobón D, et al. Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *J Endod.* 2005; 31(1): 61-66.
133. Mavragani M, Brudvik P, Selvig KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur J Orthod.* 2005; 27(3): 215-225.
134. Baysal A, Uysal T, Ozdamar S, Kurt B, Kurt G, Gunhan O. Comparisons of the effects of systemic administration of L-thyroxine and doxycycline on orthodontically induced root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2010; 32(5): 496-504.
135. 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): 1644-1649.
136. Choi J, Baek SH, Lee JI, Chang YI. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010; 138(5): 548.e1-8.
137. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 435-448.
138. Bao X, Liu X, Zhang Y, Cui Y, Yao J, Hu M. Strontium promotes cementoblasts differentiation through inhibiting sclerostin expression in vitro. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:487535.
139. Oppenheim A. Human tissue response to orthodontic intervention of short and long duration. *Am J Orthod.* 1942; 28: 263-301.
140. Hendrix I, Carels C, Kuijpers-Jagtman AM, Van't Hof M. A radiographic study of posterior apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 105(4): 345-349.
141. Rupp R. Root resorption related to orthodontics and other factors: a review of the literature. *J Gen Orthod.* 1995; 6(3): 25-29.
142. Owman-Moll P, Kurol J. Root resorption after orthodontic treatment in high- and low-risk patients: analysis of allergy as a possible predisposing factor. *Eur J Orthod.* 2000; 22(6): 657-663.
143. Mirabella AD, Artun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995; 108(1): 48-55.
144. Lee RY, Artun J, Alonzo TA. Are dental anomalies risk factors for apical root resorption in orthodontic patients?. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999; 116(2): 187-195.
145. Levander E, Malmgren O, Elliasson S. Evaluation of root resorption in relation to two orthodontic treatment regimes. A clinical experimental study. *Eur J Orthod.* 1994; 16(3): 223-228.

146. Van Parys K, Aartman IH, Kuitert R, Zentner A. Relationship between dental anomalies and orthodontic root resorption of upper incisors. *Eur J Orthod.* 2012; 34(5): 571-574.
147. Mavragani M, Apisariyakul J, Brudvik P, Selvig KA. Is mild dental invagination a risk factor for apical root resorption in orthodontic patients?. *Eur J Orthod.* 2006; 28(4): 307-312.
148. Ferrer D. Are dental anomalies risk factors for apical root resorption in orthodontic patients?. *Today's FDA.* 2002; 14(3): 27.
149. Malmgren O, Goldson L, Hill C, Orwin A, Petrini L, Lundberg M. Root resorption after orthodontic treatment of traumatized teeth. *Am J Orthod.* 1982; 82(6): 478-491.
150. Hamilton RS, Gutmann JL. Endodontic-orthodontic relationships: a review of integrated treatment planning challenges. *Int Endod J.* 1999; 32(5): 343-360.
151. Mah R, Holland GR, Pehowich E. Periapical changes after orthodontic movement of root-filled ferret canines. *J Endod.* 1996; 22(6): 298-303.
152. Mattison GD, Delivanis HP, Delivanis PD, Johns PI. Orthodontic root resorption of vital and endodontically treated teeth. *J Endod.* 1984; 10(8): 354-358.
153. Llamas-Carreras JM, Amarilla A, Solano E, Velasco-Ortega E, Rodríguez-Varo L, Segura-Egea JJ. Study of external root resorption during orthodontic treatment in root filled teeth compared with their contralateral teeth with vital pulps. *Int Endod J.* 2010; 43(8): 654-662.
154. Llamas-Carreras JM, Amarilla A, Espinar-Escalona E, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Sánchez-Domínguez B, et al. External apical root resorption in maxillary root-filled incisors after orthodontic treatment: A split-mouth design study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(3): e523-527.
155. Fox N. Longer orthodontic treatment may result in greater external apical root resorption. *Evid Based Dent.* 2005; 6(1): 21.
156. Mohandesan H, Ravanmehr H, Valaei N. A radiographic analysis of external apical root resorption of maxillary incisors during active orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 2007; 29(2): 134-139.
157. Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, et al. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *Eur J Orthod.* 2012; 34(3): 350-356.
158. Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Sander FG, Arana-Chavez VE. Root resorptions in upper first premolars after application of continuous torque moment. Intraindividual study. *J Orofac Orthop.* 2001; 62(4): 285-295.
159. Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: part 8. Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: a microcomputed tomography scan study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 130(5): 639-647.
160. Han G, Huang S, Von den Hoff JW, Zeng X, Kuijpers-Jagtman AM. Root resorption after orthodontic intrusion and extrusion: an intraindividual study. *Angle Orthod.* 2005; 75(6): 912-918.

161. Parker RJ, Harris EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114(6): 677-683.
162. Barbagallo LJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: part 10. Comparison of the effects of invisible removable thermoplastic appliances with light and heavy orthodontic forces on premolar cementum. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 133(2): 218-227.
163. Chan E, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: part 7. Extent of root resorption under areas of compression and tension. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129(4): 504-510.
164. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod.* 1932; 18: 331-352.
165. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. The effects of a four-fold increased orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An intra-individual study in adolescents. *Eur J Orthod.* 1996; 18(3): 287-294.
166. Konoo T, Kim YJ, Gu GM, King GJ. Intermittent force in orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2001; 80(2): 457-460.
167. Weiland F. Constant versus dissipating forces in orthodontics: the effect on initial tooth movement and root resorption. *Eur J Orthod.* 2003; 25(4): 335-342.
168. Jimenez-Pellegrin C, Arana-Chavez VE. Root resorption repair in mandibular first premolars after rotation. A transmission electron microscopy analysis combined with immunolabeling of osteopontin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 132(2): 230-236.
169. Bartley N, Türk T, Colak C, Elekdağ-Türk S, Jones A, Petocz P, et al. Physical properties of root cementum: part 17. Root resorption after the application of 2.5° and 15° of buccal root torque for 4 weeks: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(4): e353-360.
170. Taner T, Cığır S, Sençift Y. Evaluation of apical root resorption following extraction therapy in subjects with Class I and Class II malocclusions. *Eur J Orthod.* 1999; 21(5): 491-496.
171. Stuteville OH. Injuries caused by orthodontic forces and the ultimate result of these injuries. *Am J Orthod Oral Surg.* 1938; 24(2): 103-119.
172. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption following treatment with aligners. *Angle Orthod.* 2008; 78(6): 1119-1124.
173. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption following orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2000; 70(3): 227-232.
174. Beck BW, Harris EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994; 105(4): 350-361.
175. Alexander SA. Levels of root resorption associated with continuous arch and sectional arch mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(3): 321-324.

176. Baysal A, Karadede I, Hekimoglu S, Ucar F, Ozer T, Veli I. Evaluation of root resorption following rapid maxillary expansion using cone-beam computed tomography. *Angle Orthod.* 2012; 82(3): 488-494.
177. Alwali S, Marklund M, Persson M. Apical root resorption of upper first molars as related to anchorage system. *Swed Dent J.* 2000; 24(4): 145-153.
178. Mandall N, Lowe C, Worthington H, Sandler J, Derwent S, Abdi-Oskouei M, et al. Which orthodontic archwire sequence? A randomized clinical trial. *Eur J Orthod.* 2006; 28(6): 561-566.
179. Pandis N, Nasika M, Polychronopoulou A, Eliades T. External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134(5): 646-651.
180. Scott P, DiBiase AT, Sherriff M, Cobourne MT. Alignment efficiency of Damon3 self-ligating and conventional orthodontic bracket systems: a randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134(4): 470.e1-8.
181. Krieger E, Drechsler T, Schmidtman I, Jacobs C, Haag S, Wehrbein H. Apical root resorption during orthodontic treatment with aligners? A retrospective radiometric study. *Head Face Med.* 2013; 9:21.
182. Artun J, Van't Hullenaar R, Doppel D, Kuijpers-Jagtman AM. Identification of orthodontic patients at risk of severe apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(4): 448-455.
183. Sameshima GT, Asgarifar KO. Assessment of root resorption and root shape: periapical vs panoramic films. *Angle Orthod.* 2001; 71(3): 185-189.
184. Kalkwarf KL, Krejci RF, Pao YC. Effect of apical root resorption on periodontal support. *J Prosthet Dent.* 1986; 56(3): 317-319.
185. Talic NF, Evans C, Zaki AM. Inhibition of orthodontically induced root resorption with echistatin, an RGD-containing peptide. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129(2): 252-260.
186. Larson TD. Causes and treatment of root resorption. *Northwest Dent.* 2010; 89(3): 45-47.
187. Levander E, Bajka R, Malmgren O. Early radiographic diagnosis of apical root resorption during orthodontic treatment: a study of maxillary incisors. *Eur J Orthod.* 1998; 20(1): 57-63.
188. Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(3): 303-310.
189. Heo MS, Lee SS, Lee KH, Choi HM, Choi SC, Park TW. Quantitative analysis of apical root resorption by means of digital subtraction radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(3): 369-373.
190. Goldberg F, De Silvio A, Dreyer C. Radiographic assessment of simulated external root resorption cavities in maxillary incisors. *Endod Dent Traumatol.* 1998; 14(3): 133-136.
191. Dudic A, Giannopoulou C, Martinez M, Montet X, Kiliaridis S. Diagnostic accuracy of digitized periapical radiographs validated against micro-computed

- tomography scanning in evaluating orthodontically induced apical root resorption. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116(5): 467-472.
192. Wu AT, Turk T, Colak C, Elekdağ-Turk S, Jones AS, Petocz P, et al. Physical properties of root cementum: Part 18. The extent of root resorption after the application of light and heavy controlled rotational orthodontic forces for 4 weeks: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(5): e495-503.
 193. Levander E, Malmgren O. Long-term follow-up of maxillary incisors with severe apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2000; 22(1): 85-92.
 194. Marques LS, Chaves KC, Rey AC, Pereira LJ, Ruellas AC. Severe root resorption and orthodontic treatment: clinical implications after 25 years of follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(4 Suppl): S166-169.
 195. Artun J, Smale I, Behbehani F, Doppel D, Van't Hof M, Kuijpers-Jagtman AM. Apical root resorption six and 12 months after initiation of fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod.* 2005; 75(6): 919-926.
 196. Luther F, Dominguez-Gonzalez S, Fayle SA. Teamwork in orthodontics: limiting the risks of root resorption. *Br Dent J.* 2005; 198(7): 407-411.
 197. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure of deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953; 171(4356): 737-738.
 198. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. *Genética en medicina.* 7ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 5-57, 175-224.
 199. Palacios-Urtasun R, Villoslada-Díaz P. Conceptos básicos de genética molecular. *Neurol Supl.* 2005; 1(3): 4-13.
 200. Mueller RF, Young ID. *Genética médica.* 10ª edición. Madrid: Marbán; 2001.
 201. National Human Genome Research Institut [página web]. Bethesda, Maryland: Eric D Green; 2011 [fecha de acceso: 24/02/2012]. Education [Genetic Education Resources for Teachers]. <http://www.genome.gov/10005911>
 202. Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez-Vela L, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico (I). Aspectos generales, inflamación y sepsis. *Med Intensiva.* 2003; 27(1): 24-31.
 203. Maki H. Origins of spontaneous mutations: specificity and directionality of base-substitution, frameshift, and sequence-substitution mutageneses. *Annu Rev Genet.* 2002; 36: 279-303.
 204. Eckhardt RB. Polymorphisms past and present. *Hum Biol.* 2003; 75(4): 559-575.
 205. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet.* 2001; 27(3): 234-236.
 206. Lubomirov R, Telenti A, Rotger M. General concepts and study methods in pharmacogenetics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26 Suppl 6: 4-9.
 207. Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod.* 1975; 67(5): 522-539.
 208. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea E, et al. Interleukin 1 gene cluster SNPs (rs1800587, rs1143634) influences post-orthodontic root resorption in endodontic and their

- contralateral vital control teeth differently. *Int Endod J.* 2012; 45(11): 1018-1026.
209. Linhartova P, Cernochova P, Izakovicova Holla L. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis.* 2013; 19(3): 262-270.
210. Li J, Liu D, Ke HZ, Duncan RL, Turner CH. The P2X7 nucleotide receptor mediates skeletal mechanotransduction. *J Biol Chem.* 2005; 280(52): 42952-42959.
211. Grol MW, Panupinthu N, Korcok J, Sims SM, Dixon SJ. Expression, signaling, and function of P2X7 receptors in bone. *Purinergic Signal.* 2009; 5(2): 205-221.
212. Jørgensen NR, Husted LB, Skarratt KK, Stokes L, Tofteng CL, Kvist T, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the P2X7 receptor gene are associated with post-menopausal bone loss and vertebral fractures. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(6): 675-681.
213. Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, Lemoli RM, Curli A, Idzko M, et al. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol.* 2006; 176(7): 3877-3883.
214. Stokes L, Fuller SJ, Sluyter R, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. Two haplotypes of the P2X(7) receptor containing the Ala-348 to Thr polymorphism exhibit a gain-of-function effect and enhanced interleukin-1beta secretion. *FASEB J.* 2010; 24(8): 2916-2927.
215. Vicilli RF, Katona TR, Chen J, Hartsfield JK Jr, Roberts WE. Orthodontic mechanotransduction and the role of the P2X7 receptor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(6): 694.e1-16.
216. Tyrovola JB, Perrea D, Halazonetis DJ, Dontas I, Vlachos IS, Makou M. Relation of soluble RANKL and osteoprotegerin levels in blood and gingival crevicular fluid to the degree of root resorption after orthodontic tooth movement. *J Oral Sci.* 2010; 52(2): 299-311.
217. Zhao N, Liu Y, Kanzaki H, Liang W, Ni J, Lin J. Effects of local osteoprotegerin gene transfection on orthodontic root resorption during retention: an in vivo micro-CT analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2012; 15(1): 10-20.
218. Fontana ML, de Souza CM, Bernardino JF, Hoette F, Hoette ML, Thum L, et al. Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 142(3): 339-347.
219. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Moreno-Fernández AM, Mendoza-Mendoza A, Orce-Romero A, Solano-Reina E. Osteopontin gene SNPs (rs9138, rs11730582) mediate susceptibility to external root resorption in orthodontic patients. *Oral Dis.* 2014; 20(3): 307-312.
220. McKee MD, Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth and osseointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover and repair. *Microsc Res Tech.* 1996; 33(2): 141-164.

221. Bronckers AL, Farach-Carson MC, VanWaveren E, Butler WT. Immunolocalization of osteopontin, osteocalcin, and dentin sialoprotein during dental root formation and early cementogenesis in the rat. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(6): 833-841.
222. Rittling SR, Matsumoto HN, McKee MD, Nanci A, An XR, Novick KE, et al. Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(7): 1101-1111.
223. Ishijima M, Rittling SR, Yamashita T, Tsuji K, Kurosawa H, Nifuji A, et al. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin. *J Exp Med.* 2001; 193(3): 399-404.
224. Kuroda S, Balam TA, Sakai Y, Tamamura N, Takano-Yamamoto T. Expression of osteopontin mRNA in odontoclasts revealed by in situ hybridization during experimental tooth movement in mice. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23(2): 110-113.
225. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 279-303.
226. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(12): 4473-4475.
227. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* 2001; 107(9): 1055-1061.
228. Duong LT, Lakkakorpi P, Nakamura I, Rodan GA. Integrins and signaling in osteoclast function. *Matrix Biol.* 2000; 19(2): 97-105.
229. Nakamura I, Duong LT, Rodan SB, Rodan GA. Involvement of alpha(v)beta3 integrins in osteoclast function. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25(6): 337-344.
230. Fujihara S, Yokozeki M, Oba Y, Higashibata Y, Nomura S, Moriyama K. Function and regulation of osteopontin in response to mechanical stress. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(6): 956-964.
231. Giacobelli F, Marciano R, Pistorio A, Catarsi P, Canini S, Karsenty G, et al. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity. *Physiol Genomics.* 2004; 20(1): 87-96.
232. Topkara A. External apical root resorption caused by orthodontic treatment: a review of the literature. *Eur J Paediatr Dent.* 2011; 12(3): 163-166.
233. The World Medical Association [página web]. Ferney-Voltaire, France: WMA; 2004 [fecha de acceso: 24/02/2012]. Publications [WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects]. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
234. Fleiss JL, Levin B. Sample size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(8): 727-730.
235. Sobel E, Papp JC, Lange K. Detection and integration of genotyping errors in statistical genetics. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(2): 496-508.

236. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics*. 2003; 19(1): 149-150.
237. Forton AC, Petri MA, Goldman D, Sullivan KE. An osteopontin (SPP1) polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. *Hum Mutat*. 2002; 19(4): 459.
238. Han S, Guthridge JM, Harley IT, Sestak AL, Kim-Howard X, Kaufman KM, et al. Osteopontin and systemic lupus erythematosus association: a probable gene-gender interaction. *PLoS One*. 2008; 3(3): e0001757.
239. Baccetti T, McGill JS, Franchi L, McNamara JA Jr, Tollaro I. Skeletal effects of early treatment of class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1998; 113(3): 333-343.
240. Tollaro I, Baccetti T, Franchi L. Craniofacial changes induced by early functional treatment of class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996; 109(3): 310-318.
241. Brezniak N, Goren S, Zoizner R, Dinbar A, Arad A, Wasserstein A, et al. A comparison of three methods to accurately measure root length. *Angle Orthod*. 2004; 74(6): 786-791.
242. Houston WJ. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod*. 1983; 83(5): 382-390.
243. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Palma S. Análisis de la concordancia. En: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin-Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 3ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 823-826.
244. Stramotas S, Geenty JP, Petocz P, Darendeliler MA. Accuracy of linear and angular measurements on panoramic radiographs taken at various positions in vitro. *Eur J Orthod*. 2002; 24(1): 43-52.
245. de Azevedo Vaz SL, Vasconcelos TV, Neves FS, de Freitas DQ, Haiter-Neto F. Influence of cone-beam computed tomography enhancement filters on diagnosis of simulated external root resorption. *J Endod*. 2012; 38(3): 305-308.
246. Nanekrunsan K, Patanaporn V, Janhom A, Korwanich N. External apical root resorption in maxillary incisors in orthodontic patients: associated factors and radiographic evaluation. *Imaging Sci Dent*. 2012; 42(3): 147-154.
247. Smale I, Artun J, Behbehani F, Doppel D, van't Hof M, Kuijpers-Jagtman AM. Apical root resorption 6 months after initiation of fixed orthodontic appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005; 128(1): 57-67.
248. Oyama K, Motoyoshi M, Hirabayashi M, Hosoi K, Shimizu N. Effects of root morphology on stress distribution at the root apex. *Eur J Orthod*. 2007; 29(2):113-117.
249. Thilander B, Rygh P, Reitan K. Tissue reactions in orthodontics. In: Graber TM, Vanarsdall RL Jr. *Orthodontics: current principles and techniques*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 117-125.

250. Levander E, Malmgren O. Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment: a study of upper incisors. *Eur J Orthod.* 1988; 10(1): 30-38.
251. McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989; 96(5): 390-396.
252. Vardimon AD, Levy T, Weinreb M. Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in *Felis catus*. *Eur J Oral Sci.* 2005; 113(1): 41-46.
253. Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and the interleukin-1B gene polymorphism in Japanese population. *Orthod Waves.* 2009; 68(4): 152-157.
254. Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, Nishioka K, Umeshita-Sasai M, Mima T, et al. Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen-induced arthritis: possible involvement of osteopontin in bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(4): 1094-1101.
255. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (*spp1*). *J Clin Invest.* 1998; 101(7): 1468-1478.
256. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(6): 605-611.
257. Shimizu S, Okuda N, Kato N, Rittling SR, Okawa A, Shinomiya K, et al. Osteopontin deficiency impairs wear debris-induced osteolysis via regulation of cytokine secretion from murine macrophages. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(5): 1329-1337.
258. Naldini A, Leali D, Pucci A, Morena E, Carraro F, Nico B, et al. Cutting edge: IL-1beta mediates the proangiogenic activity of osteopontin-activated human monocytes. *J Immunol.* 2006; 177(7): 4267-4270.