

Análisis de la acción de los bifosfonatos sobre implantes dentales y su relación con la aparición de osteonecrosis

Bermúdez Bejarano EB*, Ruiz Delgado F**, Bermudo Añino L***

RESUMEN

Fundamentos: la administración de bifosfonatos en pacientes subsidiarios a cirugía oral constituye un riesgo en el desarrollo de la osteonecrosis maxilar. Aunque también dependerá del procedimiento a realizar: exodoncias, colocación de implantes dentales, cirugía periodontal, etcétera.

Material y método: se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los últimos diez años en PubMed, con los siguientes términos "Biphosphonates dental implants"; "Biphosphonates AND outcomes dental implants".

Resultados: los bifosfonatos han sido ampliamente estudiados en cirugía oral desde que Marx y Wang en 2003 alertaran de su peor complicación: la osteonecrosis maxilar. Esta enfermedad amenaza las intervenciones en cirugía causando preocupación por parte del profesional a la hora de tratar a los pacientes.

Conclusión: todavía no existen estudios suficientes para contraindicar de forma absoluta la colocación de implantes dentales en pacientes con bifosfonatos.

PALABRAS CLAVE: bifosfonatos, osteonecrosis, implantes dentales, cirugía oral, resultados.

ABSTRACT

Fundamentals: administration of bisphosphonates in patients amenable to oral surgery is a risk of developing osteonecrosis of the jaw. But also depend on the procedure to be performed: extractions, dental implants, periodontal surgery, etcetera.

Material and methods: has conducted a literature review of the last ten years in PubMed, with the following terms "dental implants Biphosphonates"; "dental implants and biphosphonates outcomes".

Results: bisphosphonates have been widely studied in oral surgery since Marx and Wang in 2003 alertits worst complication: osteonecrosis jaw. This disease threatens surgical interventions causing concern by professionals when treating patients.

Conclusion: there are still not enough studies to absolutely contraindicate the placement of dental implants in patients taking bisphosphonates.

KEYWORDS: bisphosphonates, osteonecrosis, dental implants, oral surgery, results.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos que inhiben la reabsorción ósea, suprimiendo la actividad osteoclástica e induciéndolos a la apoptosis, lo que provoca un descenso de la resorción

ósea. Es por ello que son indicados en disrupciones metabólicas óseas (osteoporosis, enfermedad de Gaucher, osteogénesis imperfecta, osteopenias, enfermedad de Paget...) e hipercalcemias malignas (cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata...)^{1,2}. Los bifosfonatos pueden clasificarse según su estructura química (aminobifosfonatos y bifosfonatos no nitrogenados) o por su vía de administración (orales o intravenosos) (Tabla 1). Debido al mecanismo de acción que desempeñan pueden

*Licenciada en Odontología. Máster en Implantología, Periodoncia y Cirugía Bucal (2010-2013) de la Institución Universitaria Mississippi. Máster en Implantología, Periodoncia y Cirugía Bucal (2010-2013) de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid). Máster Cirugía Bucal Avanzada (2011-2014) en la Universidad de Sevilla. Máster Oficial en Ciencias Odontológicas (2014-2015) de la Universidad de Sevilla. Premio Ciudad de Málaga del Colegio Oficial de Dentistas de Málaga, convocatoria 2013, otorgado por la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

**Adjunto del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

***Jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. Presidente del Colegio de Odontólogos de Málaga.

Correspondencia: Elena Bermúdez Bejarano.

Correo electrónico: elenabermudezbejarano@hotmail.com

TABLA 1

	NITROGENADOS:	NO NITROGENADOS:
BF ORAL	Alendronato, Risedronato, Ibandronato	Etidronato, Clodronato, Tiludronato
BF INTRAVENOSO	Pamidronato, Zoledronato, Ibandronato	Clodronato

producir efectos adversos, tales como mialgias, artralgias, sinovitis, fracturas atípicas del femoral, uveítis, periescleritis, escleritis, cáncer de esófago, fibrilación auricular, osteomielitis y reacciones cutáneas, entre otros. Sin embargo, la complicación más frecuente de todas es la osteonecrosis maxilar¹. La osteonecrosis maxilar definida, en 2009, por la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS, siglas en inglés) como una exposición de tejido óseo de localización maxilar o mandibular que persiste más de ocho semanas y está asociada a la administración de bifosfonatos y con ausencia de radioterapia previa². Pudiendo acompañarse de disestesia mandibular y dolor^{2,3} (Tabla 2).

Tabla 2

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADIOS DE LA OSTEONECROSIS MAXILAR

OSTEONECROSIS MAXILAR	SEMIOLOGÍA
En la categoría del riesgo	Paciente en tratamiento con bifosfonatos que están en riesgo de padecer ONM
Estadio 0	No existencia de hueso necrótico, síntomas inespecíficos.
Estadio 1	Existencia de hueso necrótico expuesto, clínica asintomática y sin evidencia de infección.
Estadio 2	Existencia de hueso expuesto necrótico, sintomático (dolor) y evidencia de infección.
Estadio 3	Existencia de hueso expuesto y necrótico con dolor e infección y una o más de las siguientes patologías: fracturas patológicas, fístulas extraorales y osteolisis que se extiende al borde inferior.

La osteonecrosis maxilar constituye una entidad que es detectable en la exploración clínica, ya que cuando se evidencia radiográficamente (OPG, TAC, RMN) es en estadios avanzados^{4,5,6}.

Su epidemiología está más fuertemente asociada con la administración de bifosfonatos intravenosos que con los bifosfonatos orales. Esta relación incrementa si se le une un tratamiento dental quirúrgico^{3,7}. La etiopatogenia de la osteonecrosis maxilar es desconocida, aunque existen factores de riesgo asociados con la aparición de la misma, que la AAOMS clasifica en el 2009 y en el 2014^{2,3,4}.

1. Factores sistémicos: enfermedad sistémica de base o tratamiento con inmunosupresores y corticoides.

2. Factores locales: tratamiento dental quirúrgico, infecciones, mala higiene oral, trauma por prótesis, enfermedad periodontal...

3. Bifosfonato: tipo, duración, potencia y dosificación.

En 2007, Marx et al., investigó sobre un biomarcador de remodelación ósea que parecía indicar el riesgo de padecer osteonecrosis (CTX). Se estableció que si su valor era por encima de 150 pg/ml existía un riesgo bajo de osteonecrosis maxilar, y si era por debajo de 100 pg/ml existía un riesgo alto de osteonecrosis maxilar, por lo que no se llevaba a cabo la cirugía. Se han realizado estudios posteriores, en 2008, por la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) y por la Sociedad Española de Investigación Ósea y de Metabolismo Mineral (SEIOMM) en 2009, donde nos alertaban que este marcador no podía predecir con exactitud el riesgo o la probabilidad de padecer osteonecrosis maxilar. Por lo que no existe un consenso sobre el CTX y se necesitan más estudios para llegar a conclusiones más firmes^{8,9}.

OBJETIVOS

Tras este breve repaso del efecto secundario más frecuente que se asocia a la administración de bifosfonato, el cirujano oral y máxilofacial deberá tener en cuenta una serie de parámetros a la hora de someter al paciente a una cirugía, es por ello por lo que se plantean los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre los resultados de los bifosfonatos tópicos en la superficie de implantes dentales.
2. Elaborar una revisión bibliográfica en pacientes en tratamiento con bifosfonatos y que van a ser sometidos a implantes dentales.
3. Tener en cuenta el tipo, dosificación y duración del bifosfonato para saber los riesgos que tiene el paciente de desarrollar una osteonecrosis maxilar ante cualquier procedimiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza una búsqueda bibliográfica de los últimos diez años en Pubmed con los siguientes términos "*Biphosphonates dental implants*" y "*Biphosphonates and outcomes dental implants*". Se desechan los artículos con menor evidencia científica.

RESULTADOS

La revisión bibliográfica se ha dividido con fines docentes en dos apartados: bifosfonatos tópicos en superficie de implantes dentales e implantes dentales en pacientes con bifosfonatos.

1. Bifosfonatos tópicos en superficies de implantes dentales

En la *Tabla 3* se resumen los estudios experimentales prospectivos con bifosfonato tópico alrededor de la superficie periimplantaria que se han hecho en animales obteniendo buenos resultados¹⁰⁻¹⁸. También se realizaron estudios en humanos donde algunos obtuvieron éxito y otros desarrollaron osteonecrosis, esta discrepancia quizás sea por el corto periodo de seguimiento y a los pocos estudios que existen de bifosfonatos en animales. Por lo que son necesarios más estudios, con mayor periodo de seguimiento y con una mayor duración en la administración del fármaco.

TABLA 3

AUTOR	AÑO	REVISTA	MATERIALES Y MÉTODOS	RESULTADOS
Meraw	1999	J. Periodontol	Estudio de casos y controles en mandíbula de perro	Alendronato mejora la regeneración ósea en las periimplantitis creadas
Meraw	1999	J. Periodontol	Estudio de casos y controles en mandíbula de perro	Alendronato tópico en superficie periimplantaria provoca un aumento del recambio óseo
Yaffe	1999	J. Periodontol	Estudio de casos y controles en mandíbula de rata	Alendronato tópico previene la reabsorción ósea
Shibutani	2001	Clin Oral Implant Res	Estudio de casos y controles en mandíbula de perro	Pamidronato tópico inhibe la reabsorción ósea en ligaduras inducidas a periimplantitis
Yoshinari	2002	Biomaterials	Estudio de casos y controles en mandíbula de perro	Pamidronato promueve la osteogenesis en la superficie del implante
Narai & Naghata	2003	Int.J.Oral.Maxillofac Implants.	Estudio de casos y controles en fémur de rata	Mejora el torque de remoción al introducir alendronato
Kurt	2005	Bone	Estudio de casos y controles en fémur de rata	Ibandronato tópico incrementa la osteointegración
Testori	2005	Implantologia Orale	Humanos. Estudio prospectivo multicéntrico	Clodronato tópico incrementa la supervivencia del implante
Kajiwara	2005	Biomaterials	Estudio de casos y controles en tibia de rata	Pamidronato estimula la formación ósea alrededor de los implantes
Wermelin	2007	J. Biomed. Mater.Res	Estudio de casos y controles en tibia de rata	Pamidronato puede mejorar la matriz de fibrinógeno en superficie de implantes
Stadelman	2008	European Cells and Materials	Estudio de casos y controles en fémur de oveja osteoporótica	Zolendronato local aumenta la densidad ósea periimplantaria
Ferguson	2008	Int. J.Oral. Maxillofac Implants.	Estudio de casos y controles en pelvis de oveja	La superficie revestida con bifosfonato tópico en implantes tiene capacidad para mejorar el daño creado por periimplantitis
Langhoff	2008	Int.J.Oral.Maxillofac. Surg.	Estudio de casos y controles en pelvis de oveja	Bifosfonato tópico muestra ser biocompatible y promueve la osteointegración

Quizá la idea de colocar bifosfonato tópico alrededor de la superficie periimplantaria, es debido a la creencia que acelera la fijación mecánica, con lo que aumenta la densidad ósea adyacente al implante dental. Si esto es así, sería lógico pensar que aumenta la osteointegración. Y es que este proceso se define como el depósito de hueso alrededor de la superficie del implante, que se verá influenciado por la carga mecánica sufriendo un incremento en la actividad metabólica ósea inicialmente y, decreciendo posteriormente¹⁸, obteniendo una respuesta de resorción ósea en el hueso cortical. Es por

ello que se utilizan los bifosfonatos, ya que se postula que dichos fármacos podrían ser un almacén de liberación rápida y un andamio para estimular el hueso esponjoso, por poseer una alta capacidad de regeneración ósea y según dicen algunos investigadores, formar así una cáscara de hueso nuevo alrededor de la zona sometida a estrés mecánico¹⁹. Paradójicamente si el paciente toma bifosfonatos, se obstaculizan los procesos de remodelado óseo y, si los lleva en la superficie del implante, según los estudios en animales mejorarían dicho remodelado²⁰⁻²².

2. Implantes dentales en pacientes con bifosfonatos

La asociación bifosfonato e implante dental no puede ser pasada por alto, ya que cirujano y paciente deberán ser conscientes en todo momento del posible riesgo de osteonecrosis al someterse a cualquier tipo de cirugía, siendo mucho más frecuente en bifosfonatos intravenosos que en bifosfonatos orales²³.

Con respecto a este amplio campo hay autores que propugnan que la asociación entre el bifosfonato oral y los implantes dentales provocan un mayor riesgo en el fracaso de los mismos (Kasai et al. 2009, Eun-Young 2010, Borromeo 2011 y Yip 2012) y otros que rechazan tal asociación (Jeffcoat 2006, Fugazzotto et al. 2007, Bell&Bell 2008, Grant et al 2008, Madrid y Sanz 2009 y Javed 2010). Posiblemente la explicación que les lleve a tomar dicha hipótesis sea el mecanismo de acción de estos fármacos^{23,24}. Además, de que son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

- Pacientes con bifosfonatos orales: aunque haya estudios que alerten del fracaso de los implantes dentales y otros que corroboren el éxito de los mismos, no existen pruebas suficientes para sugerir que los implantes dentales deban ser evitados en pacientes con bifosfonatos orales.

- Pacientes con bifosfonatos intravenosos: existe una estrecha asociación a padecer osteonecrosis maxilar (ONM) y más cuando se realiza una exodoncia, sin embargo el riesgo de desarrollar ONM después de la colocación de implantes es desconocido. Si la exposición y manipulación ósea es equiparable a una exodoncia, el riesgo será alto²⁵⁻²⁷.

La *Tabla 4* resume los estudios prospectivos que se han llevado a cabo con respecto a la colocación de implantes dentales en pacientes que toman bifosfonatos orales y la conclusión a la que ha llegado el autor^{21,24, 27-30}.

DISCUSIÓN

Tras los hallazgos realizados es necesario establecer un adecuado manejo y pauta de recomendación en cirugía oral. Frente a cualquier procedimiento quirúrgico hay que tener en cuenta los factores de riesgo anteriormente mencionados (según administración de bifosfonato, factores locales, factores sistémicos y demográficos), así como el procedimiento quirúrgico en sí, la suspensión de la terapia y la profilaxis antibiótica^{31,32}.

Las guías en el manejo quirúrgico han ido evolucionando, ya que en 2006 la Asociación Dental Americana³³ advertía que la colocación de implantes dentales o regeneración ósea guiada implicaba mayor riesgo de fracaso en los implantes y en desarrollar osteonecrosis maxilar³⁴.

También en 2006, la Academia Americana de Periodoncia recomendaba evitar procedimientos dentales invasivos en pacientes que recibían bifosfonatos intravenosos con cáncer por la fuerte correlación en el riesgo de osteonecrosis maxilar, los cuales deberían realizarse previos a la administración del fármaco. Y sugerían que esto no incluía a los bifosfonatos orales, ya que la osteonecrosis maxilar se producía en

TABLA 4

AUTOR	REVISTA	CONCLUSIÓN
Jeffcoat, 2006	Int. J. Oral Maxillofac Implants	Los bifosfonatos orales no están asociados con ONM y hay éxito en la colocación de implantes
Fugazzotto, 2007	J.Periodontol	Tomar bifosfonatos orales durante los primeros 3 años no contribuye a ONM, ni al fracaso en los implantes
Grant, 2008	J. Oral Maxillofac Surg.	Los bifosfonatos orales no parece afectar significativamente a la colocación de implantes La guía terapéutica para bifosfonatos intravenosos es distinta que para oral
Bell&Bell, 2008	J. Oral Maxillofac Surg.	Los pacientes que toman bifosfonatos orales no son más susceptibles al fracaso de los implantes o injerto óseo que los que no lo toman
Eun-Young Shin, 2010	J.Periodontal Implant	Los pacientes que toman bifosfonatos orales deben tratarse con cautela para disminuir el riesgo de ONM
Yip, 2012	J.Periodontol	La práctica clínica dental debe ser consciente del incremento de fracaso de implantes frente a los que no son usuarios de bifosfonatos orales

menor medida^{35,36}. En 2008, la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM) y, en el 2009 y 2014, la Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) llegan a un consenso^{2,4,37}:

1. Para los bifosfonatos intravenosos administrados para el cáncer: evitar las cirugías, en la medida de lo posible, por alto riesgo de osteonecrosis maxilar. En su lugar, se optará por utilizar procedimientos menos invasivos y tratamientos conservadores para dientes con pronóstico incierto, ya que la duración en sangre y acción del bifosfonato intravenoso, es de aproximadamente diez años.

2. Para los bifosfonatos orales existen tres posibilidades:

- Administración de menos de cuatro años y sin factores de riesgo asociados: se podrá realizar cualquier tratamiento dental y quirúrgico informando bien al paciente de los riesgos y beneficios del procedimiento quirúrgico, además de sus posibles complicaciones posteriores. Si finalmente el paciente acepta, deberá firmar el consentimiento informado.

- Administración de menos de cuatro años de bifosfonato en conjunción a factores de riesgo (según bifosfonato administrado, factores locales, factores sistémicos y demográficos): si las condiciones sistémicas lo permiten, se valorará la retirada del fármaco tres meses antes y el no volver a administrarlo hasta cicatrización completa o tres meses después. Imprescindible informar al paciente del riesgo-beneficio del tratamiento dental o quirúrgico, así como de sus posibles efectos secundarios como osteonecrosis y firma del consentimiento informado.

- Administración de más de cuatro años de bifosfonato y factores de riesgo asociados (según bifosfonato administrado, factores locales, factores sistémicos y demográficos): similar al apartado anterior^{3,4,26,38,39}.

Con respecto a la profilaxis antibiótica no hay unidad de criterio, ya que:

En 2007 y 2008, Bagán recomienda el uso de profilaxis antibiótica previa a cualquier procedimiento invasivo⁴⁰.

En 2008, Gómez Menchero establece una pauta⁴¹:

- Amoxicilina 875 mg/125 mg, cada ocho horas.

- En alergia a amoxicilina, Clindamicina 300 mg, cada ocho horas, dos días antes de la exodoncia y durante los diez días posteriores.

En 2010, Mellado³⁴ sugiere la utilización de penicilina o, en alergia a esta, utilizar metronidazol en combinación a una quinolona (ya que la clindamicina no es efectiva ante la *Eikenella corrodens*). También aconseja el uso de enjuagues con clorhexidina al 0,12 %, 15 días antes, ya que hay especies, como el *Actinomyces*, que colonizan la cavidad oral. Aunque todavía no existe un acuerdo para administrar profilaxis previa intervención³².

En 2011, Ensaldo⁵ aconseja el uso de:

- Amoxicilina 500 mg combinado con Metronidazol 250 mg, un comprimido cada ocho horas durante 14 días.

- En alergia a la amoxicilina: Clindamicina 300 mg, un comprimido cada ocho horas durante 14 días o Azitromicina 250 mg, un comprimido cada ocho horas durante 14 días.

Cada especialista tiene su pauta establecida en el uso de profilaxis, por lo que no existe consenso en esta área, es por ello que se necesitan más estudios⁴².

CONCLUSIÓN

- En estudios con animales, el bifosfonato como medicamento tópico en superficie de implantes dentales ha demostrado ser biocompatible y promover la osteointegración. No obstante se necesitan más estudios en humanos a largo plazo.

- La colocación de implantes dentales en pacientes con bifosfonatos, sigue siendo controvertida, por lo que se valorará de forma exhaustiva el riesgo y beneficio del procedimiento, así como los factores de riesgo asociados con osteonecrosis maxilar. Una vez informado al paciente, si acepta el tratamiento, será imprescindible la firma de consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClung M. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks and drug holiday. *Am J Med* 2013;126(1):13-20.
2. Ruggiero S. Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws 2009 Update. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Suppl 1; 67:2-12.
3. Junquera LM, Acero J, Burgueño M. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Cient Dent* 2008; 5; 3:229-237.
4. Ruggiero S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position

- Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014.
5. Stockmann P. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010; Jun; 14(3):311-7.
 6. Ensaldo E, Prado N, Prado J. Manejo estomatológico del paciente en terapia con bifosfonatos. Guía de manejo para el profesional de la salud. *Revista ADM* enero-febrero 2011; Vol. LXVIII; 1:8-16.
 7. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Revista Osteoporos Metab Miner* 2009 1; 1:41-51.
 8. Flichy-Fernández AJ. Bone necrosis around dental implants: a patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. *J Clin Exp Dent* 2012;4(1):e82-5.
 9. Outeiriño-Fernández A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy in primary osteoporosis. Review of the literature. *An. Sist. Sanit. Navar* 2013; 36 (1): 87-97.
 10. Zuffetti F, Bianchi F, Volpi R. Clinical application of bisphosphonate in implant dentistry: histomorphometric evaluation. *Int J. Periodontics Restorative Dent* 2009; 29:31-39.
 11. Ferguson S, Langhoff J, Voelter K. Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *Int J. Oral Maxillofac. Implant* 2008; 23:1037-1046.
 12. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber M. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2008.
 13. Stadelmann V. Implants delivering bisphosphonate locally increase peri-prosthetic bone density in a osteoporotic sheep model. A pilot study. *European Cells and Materials* 2008; Vol. 16:10-16.
 14. Meraw S, Reeve C, Wollan P. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J. Periodontol* 1999; 70:151-158.
 15. Yaffe A, Binderman I, Breuer E. Disposition of alendronate following local delivery in a rat jaw. *J.Periodontol* 1999; 70:893-895.
 16. Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Documentos. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* 2008.
 17. Sasaki H, Koyama S, Yokoyama M. Bone. Metabolic Activity around dental implants under loading observed using bone scintigraphy. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2008; Vol 23, N° 5.
 18. Abtahi J. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. *A randomized trial of dental implants* 2012; (50), 5, 1148-1151.
 19. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants. An overview. *Acta Orthopaedica* 2009; 80 (1):119-123.
 20. Mínguez-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 Dec 1; 13(12):E755-60.
 21. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: A literature review. *J Periodontol* 2010; 81:479-484.
 22. Borromeo, G.; Brand, C.; Clement, J. Is bisphosphonate therapy for benign bone disease associated with impaired dental healing? A case-controlled study. Borromeo et al. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:71.
 23. Yip JK. Association between oral bisphosphonate use and dental implant

- failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol* 2013; 39:408-414.
24. Grant BT, Amenedo C. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:223-230.
 25. Chadha GK. Osseointegration of Dental Implants and Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonate Therapy: A Systematic Review. *J of Oral Implantology* 2013. Vol. XXXIX/Nº 4.
 26. López-Cedrun JL. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 51:874-879.
 27. Shin EY, Kwon YH, Herr Y. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40:90-95.
 28. Bell & Bell. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1022-1024.
 29. Fugazzotto P, Lightfoot S, Jaffin R. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007; 78:1664-1669.
 30. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21:349-353.
 31. Bornstein M, Cionca N, Mombelli A. Systemic Conditions and Treatments as Risks for Implant Therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24:12-27.
 32. Bagán JV, Diz Dias P, Gallego L. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; May 1; 13 Supl 3:161-7.
 33. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín MC, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan 1; 15(1):e65-9.
 34. Wang HL, Weber D, McCauley J. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol* 2007; 78:584-594.
 35. Madrid & Sanz. Impact of bisphosphonates on oral implant therapy. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin. Oral Impl* 2009; Res. 20 (Suppl. 4); 87-95.
 36. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1144-50.
 37. Flichy-Fernández AJ, Balanguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 Jul 1; 14 (7):E355-60.
 38. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 Jan 1; 15(1):e52-7.
 39. Jayalakshmi K, Ravikumar H, Archana P. Bisphosphonates in oral diseases: Updates of its implications in dental management. *JIOH* 2012. Volume 4; Issue 2.
 40. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E336-40.
 41. Gómez Menchero, A, Romero MM, Jaramillo R. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Revisión de la literatura. *Revista SEPA* 2008; Vol.18. Nº 2.
 42. Shirota, T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants. *Implant Dentistry-A Rapidly Evolving Practice* 2011.