

Implantes dentales y bifosfonatos ¿Amigos o enemigos?

*Dental implants and bisphosphonates:
Friends or foes?*

*Implantes dentários e bifosfonatos
Amigos ou inimigos?*

Jesyca Arrieta-Ramírez¹
Eduardo Edgar Ortiz-Cruz²
José Guillermo Rapp Masse³
Olga María Rubio Rodríguez⁴

Recibido: 22 de septiembre de 2023

Aprobado: 21 de junio de 2024

Publicado: 30 de julio de 2024

Cómo citar este artículo:

Arrieta-Ramírez J, Ortiz-Cruz EE, Rapp Masse JG, Rubio Rodríguez OM. Implantes dentales y bifosfonatos ¿Amigos o enemigos?. Revista Nacional de Odontología (2024); 20(1), 1-12.
doi: <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2024.01.02>

Artículo de revisión. <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2024.01.02>

¹ Imalabedu, México.

Correo electrónico: jesycaarrieta@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7019-1774>

² ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9185-9042>

³ ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2890-4654>

⁴ ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9065-4461>



Resumen

La presencia de osteonecrosis de los maxilares se ha observado en individuos que consumen bifosfonatos y han pasado por procedimientos quirúrgicos relacionados con los dientes y los tejidos alveolares. El uso de bifosfonatos en combinación con implantes dentales es ampliamente empleado como tratamiento en la población adulta. El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar y sintetizar la evidencia científica de 50 artículos relacionados con casos de éxito y fracasos en la colocación de implantes dentales en pacientes que estuvieron bajo tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos. Esto se logra mediante la búsqueda, selección y análisis de los artículos identificados, con el fin de identificar patrones, factores determinantes y lecciones aprendidas en los casos de éxito y fracasos reportados en la literatura científica. Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos PubMed que incluyen estudios, datos y artículos directamente relacionados con el tema de implantes dentales y bifosfonatos. Se extrajeron datos relevantes de los artículos, como tamaño de la muestra, resultados principales y conclusiones para ser analizados y sintetizados mediante tablas comparativas para identificar tendencias y diferencias en los efectos de los bifosfonatos en la osteointegración de implantes y complicaciones observadas. En conclusión, la comparación de los 50 artículos sobre implantes dentales y el uso de bifosfonatos revela que esta combinación terapéutica puede presentar complicaciones, especialmente la osteonecrosis de los maxilares. Se ha observado que alrededor del 10% de los pacientes tratados con implantes dentales experimentan complicaciones que pueden llevar al fracaso del tratamiento.

Palabras clave: Bifosfonatos. Implantes dentales. Osteointegración, Osteonecrosis.

Abstract

The occurrence of osteonecrosis of the jaws has been observed in individuals who take bisphosphonates and have undergone surgical procedures involving the teeth and alveolar bone. The use of bisphosphonates in combination with dental implants is a common treatment approach in the adult population. The aim of this literature review is to analyze and synthesize the scientific evidence from 50 articles related to successful and unsuccessful outcomes of dental implant placement in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate therapy. This was achieved by searching, selecting, and analyzing the identified articles to identify patterns, determining factors, and lessons learned from the success and failure cases reported in the scientific literature. A literature search was conducted using the PubMed database, including studies, data, and articles directly related to dental implants and bisphosphonates. Relevant data, such as sample size, main results, and conclusions, were extracted from the articles and analyzed and synthesized using comparative tables to identify trends and differences in the effects of bisphosphonates on implant osseointegration and the observed complications. In conclusion, the comparison of the 50 articles on dental implants and bisphosphonate use reveals that this therapeutic combination can lead to complications, particularly osteonecrosis of the jaws. Approximately 10% of patients treated with dental implants experience complications that can lead to treatment failure.

Keywords: Bisphosphonates. Dental implants. Osteonecrosis. Osseointegration.

Resumo

A presença de osteonecrose dos maxilares tem sido observada em indivíduos que fazem uso de bifosfonatos e foram submetidos a procedimentos cirúrgicos envolvendo dentes e tecido alveolar. O uso de bifosfonatos em combinação com implantes dentários é amplamente utilizado como tratamento na população adulta. O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar e sintetizar as evidências científicas de 50 artigos relaciona-

dos a casos bem-sucedidos e malsucedidos de colocação de implantes dentários em pacientes tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos. Isso é alcançado por meio da busca, seleção e análise dos artigos identificados para identificar padrões, fatores determinantes e lições aprendidas com os casos de sucesso e fracasso relatados na literatura científica. Uma busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, que inclui estudos, dados e artigos diretamente relacionados ao tema implantes dentários e bifosfonatos. Dados relevantes foram extraídos dos artigos, como tamanho da amostra, principais resultados e conclusões, e analisados e sintetizados por meio de tabelas comparativas para identificar tendências e diferenças nos efeitos dos bifosfonatos na osseointegração dos implantes e complicações observadas. Em conclusão, a comparação dos 50 artigos sobre implantes dentários e o uso de bifosfonatos revela que essa combinação terapêutica pode apresentar complicações, particularmente osteonecrose dos maxilares. Observou-se que aproximadamente 10% dos pacientes tratados com implantes dentários apresentam complicações que podem levar ao insucesso do tratamento.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Implantes dentários. Osseointegração. Osteonecrose.

Introducción

La relación entre el tratamiento con bifosfonatos y el riesgo de osteonecrosis de los maxilares parece ser sugerente, pero no concluyente. Aunque la evidencia actual no respalda completamente una relación causal directa entre ambos, aún no se ha logrado describir con precisión la patogénesis de esta condición, lo que dificulta proporcionar respuestas definitivas que justifiquen dicha asociación.

Marx [1], en el 2003, notificó a la Revista de Cirugía Bucal y Maxilofacial de la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales acerca de una posible conexión entre los bifosfonatos administrados por vía intravenosa, específicamente el zoledronato y el pamidronato, y la aparición de osteonecrosis en los maxilares. El autor identificó un total de 36 casos en los que se presentaron áreas de exposición ósea dolorosa en la zona de la mandíbula, el maxilar o ambas. A pesar de los esfuerzos por tratar esta condición, las intervenciones quirúrgicas y farmacológicas no mostraron resultados satisfactorios. Cabe destacar que todos los pacientes habían recibido terapia intravenosa con pamidronato o zoledronato y, en la mayoría de los casos, las lesiones se presentaron después de procedimientos quirúrgicos como la extracción dental.

Resulta interesante destacar que Marx [1,2] ha informado sobre la existencia de informes en los que se describe que los trabajadores de la industria de la fabricación de fósforos en los años 1800 sufrieron una enfermedad ocupacional conocida como "mandíbula fosfatada". Esta enfermedad se caracterizaba por la presencia de tejido óseo expuesto que no cicatrizaba, específicamente en el área de la boca. Marx sugiere que la exposición prolongada de los trabajadores a los fosfatos presentes en el aire de las minas causaba una acumulación de compuestos de bifosfonatos en el tejido

óseo, lo que provocaba una patología similar a la que ahora se asocia con la terapia con bifosfonatos.

Francis et al. describieron cómo el uso de BF3 puede inhibir la formación de cristales de fosfato cálcico en un entorno de laboratorio. Ya en la década de los 90, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de varios bifosfonatos (BF), como el pamidronato intravenoso (Aredia®) para tratar metástasis óseas y el alendronato (Fosamax®) para prevenir y tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas [3].

Berenson et al. [4] observaron que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia de los pacientes y reducía las complicaciones relacionadas con los huesos. Estos hallazgos llevaron a la sugerencia de utilizar estos fármacos de forma continua. La eficacia de los BF depende de su composición química, con características como la presencia de grupos amino al final de la cadena que pueden aumentar su potencia [4,5,6].

El mecanismo de acción principal de estos fármacos es la inhibición de la reabsorción ósea al suprimir la actividad de los osteoclastos y promover su apoptosis. También se distinguen entre BF nitrogenados y no nitrogenados, con los primeros además de inhibir los osteoclastos, afectando la proliferación celular y la angiogénesis [7,8,9].

Una complicación importante asociada con el uso de BF es la necrosis ósea de los maxilares, que está influenciada por la potencia y la vida media de los fármacos. Los BF más potentes, como el ácido zoledrónico y el pamidronato administrados por vía intravenosa, presentan un mayor riesgo de este efecto adverso en comparación con los administrados por vía oral, como el alendronato, que se utiliza para tratar enfermedades óseas no malignas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget.

En la actualidad, la rehabilitación oral protésica mediante el uso de implantes dentales se presenta como una opción atractiva y eficaz en comparación con las prótesis dentales convencionales, ya sean fijas o removibles. La búsqueda de una fijación más sólida y rápida de los implantes en el tejido óseo ha impulsado el desarrollo de técnicas destinadas a mejorar la osteointegración. En este contexto, se han empleado medicamentos y sustancias como factores de crecimiento, proteínas morfogénicas óseas o el plasma rico en plaquetas para lograr este objetivo, según lo mencionado por Zechner et al. [10,11,12]. La utilización de BF en el tratamiento de afecciones óseas ha dado lugar a numerosos estudios relacionados con la osteointegración de los implantes [13,14,15]. Sin embargo, es importante evaluar si los pacientes que han tenido tratamiento con BF podrían presentar complicaciones relacionadas con la osteointegración del implante dental o con el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares.

Materiales y métodos

En la revisión se incluyó un total de 50 publicaciones obtenidas a través de la base de datos Medline (PubMed), se realizaron búsquedas de utilizando los siguientes criterios de inclusión: los artículos debían tener en su título las palabras clave “bisphosphonates AND dental implants”, “bisphosphonates AND orthopedic implants” y “osteonecrosis of the jaws AMD dental implants”. Se excluyeron los estudios que involucraban pacientes que desarrollaron osteonecrosis de los maxilares como consecuencia del tratamiento con radioterapia, así como cartas al editor.

Resultados

En las investigaciones realizadas con animales, encontramos un efecto positivo de los bifosfonatos (BF) en la calidad del hueso formado alrededor de los implantes dentales [16,17]. Por ejemplo, Wermelin et al. [18] observaron que cuando los BF se liberan desde la superficie del implante, reducen la actividad de las células responsables de la reabsorción ósea, favoreciendo así la formación de hueso nuevo y aumentando la densidad ósea local.

En otro estudio realizado en perros por Meraw y Reeve [19], se evaluó el efecto de la liberación local de alendronato alrededor de los implantes. Utilizaron implantes de titanio y de hidroxiapatita con y sin alendronato y realizaron un análisis mediante histomorfometría, lo que reveló un aumento en la densidad ósea alrededor de los implantes cuando se utilizaba el alendronato.

Además, se han investigado otros tipos de BF administrados de forma local. Por ejemplo, Ganguli y colaboradores [20] estudiaron los efectos de implantes de hidroxiapatita recubiertos con pamidronato, clodronato y etidronato y concluyeron que la unión de la hidroxiapatita con estos BF estimulaba la síntesis de células óseas (osteoblastos), promoviendo así la integración exitosa de los implantes dentales.

Discusión

Para diferenciar la osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos de otros procesos de cicatrización retardados, la Asociación Americana de Cirujanos Bucales y Maxilofaciales adoptó una definición con base en la presencia de tres características:

1. Estar o haber estado en tratamiento con bifosfonatos.
2. Presentar tejido óseo expuesto en la región maxilofacial, de forma persistente, por más de 8 semanas.
3. No presentar historia de terapia de radiación en el maxilar o la mandíbula [2,21,22]

La osteonecrosis de los maxilares asociada a la terapia con bifosfonatos puede no presentar síntomas durante varias semanas o meses y, generalmente, se identifica por la presencia de tejido óseo expuesto en la cavidad bucal. Estas lesiones, que se observan en 38 casos, tienden a volverse sintomáticas cuando los sitios se infectan de forma secundaria o cuando se produce ulceración de los tejidos adyacentes debido a las superficies irregulares del tejido óseo expuesto [23-26].

Las manifestaciones clínicas de esta condición pueden abarcar dolor focalizado, hinchazón de los tejidos blandos, inflamación, pérdida de dientes, formación de fístulas y exposición de tejido óseo. En casos más graves, también pueden presentarse fístulas cutáneas. Estos síntomas pueden manifestarse en áreas donde se haya realizado una extracción dental previa u otra intervención quirúrgica, aunque también pueden aparecer de forma espontánea [23-26].

Según Marx [1], el diagnóstico de esta condición se fundamenta más en la evidencia clínica que en la evidencia radiográfica o histopatológica. La descripción clínica y la historia por sí solas pueden diferenciar la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos de otras condiciones que presenten una cicatrización retardada del hueso y otros tejidos. Radiográficamente, la osteonecrosis asociada a la terapia con bifosfonatos puede presentar una apariencia normal o similar a la osteomielitis bacteriana u osteorradionecrosis [2].

Microscópicamente, se observa tejido óseo necrótico no específico, con algo de colonización bacteriana, similar a lo observado en la osteomielitis y osteoradionecrosis [2]. En relación con la indicación de una biopsia, Ruggiero et al. [23] consideran que sólo se debe llevar a cabo en los casos en los que se sospeche de metástasis.

Al desarrollar el plan de tratamiento para prótesis implantosoportada, es importante tener en cuenta que la colocación de implantes dentales oseointegrados provoca cambios metabólicos en los tejidos circundantes. Estos cambios deberían promover la formación de tejido óseo alrededor de la superficie del implante. Sin embargo, si el tejido óseo que rodea los implantes dentales tiene una concentración moderada a alta de bifosfonatos, es posible que el proceso de recambio y remodelado óseo se vea alterado [1].

Dado que los bifosfonatos disminuyen significativamente la tasa de renovación ósea, no es sorprendente que un paciente que esté recibiendo tratamiento con estos medicamentos pueda experimentar dificultades en la osteoconducción, que es crucial durante el proceso inicial de oseointegración. Del mismo modo, en el caso de lograr una oseointegración exitosa del implante dental, puede haber un retraso notable en la cicatrización ósea, lo que puede resultar en un fracaso de la oseointegración y la subsiguiente pérdida del implante dental [21]. La evidencia actual sugiere que se debe evitar la colocación de implantes dentales oseointegrados en pacientes que están recibiendo terapia con bifosfonatos administrados por vía intravenosa [1]. En el caso de los bifosfonatos administrados por vía oral, es importante analizar los factores de riesgo, [27,28] informar al paciente y obtener un consentimiento informado detallado, como es habitual antes de cualquier tratamiento dental [29]. Por lo tanto, es de gran interés continuar investigando el efecto de los bifosfonatos en el tratamiento con implantes dentales oseointegrados, hasta que se puedan establecer protocolos que garanticen el éxito del tratamiento [1].

Conclusiones

En esta revisión bibliográfica, se analizaron 50 artículos relacionados con el uso de bifosfonatos y la colocación de implantes dentales en pacientes. Se buscó comprender los patrones, factores determinantes y lecciones aprendidas de casos exitosos y complicaciones en la literatura científica.

La evidencia científica ha arrojado resultados mixtos en cuanto a la relación entre el tratamiento con bifosfonatos y la osteonecrosis de los maxilares. Si bien no se ha establecido una relación causal directa, se ha observado que los pacientes tratados con bifosfonatos, especialmente, por vía intravenosa, pueden presentar complicaciones que afectan la cicatrización ósea, la oseointegración de los implantes dentales y, en casos extremos, conducir a la osteonecrosis de los maxilares.

Se ha destacado la importancia de la evaluación de riesgos y la obtención de un consentimiento informado detallado al considerar la colocación de implantes en pacientes que han recibido bifosfonatos, especialmente por vía intravenosa. Se recomienda precaución y análisis exhaustivos en estos casos.

En la investigación con animales, se ha observado un efecto positivo de los bifosfonatos en la calidad del hueso periimplante, lo que sugiere que estos medicamentos pueden influir en la oseointegración de los implantes dentales.

En última instancia, se necesita una mayor investigación y la creación de protocolos específicos para garantizar el éxito del tratamiento con implantes dentales en

pacientes que han sido tratados con bifosfonatos. Esta revisión resalta la complejidad de la relación entre los bifosfonatos y la odontología, subrayando la importancia de una atención dental cuidadosa y personalizada en estos casos.

Referencias

- [1] Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115–1117.
- [2] Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Canada: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007;150.
- [3] Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA*, 1995;274:1578.
- [4] Berenson JR, Lichtenstein A, Portel L, Dimopoulos MA, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple mieloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal Clin Oncol*, 1998;16: 593-602.
- [5] Berenson JR, Lichtenstein A, Portel L, Dimopoulos MA, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple mieloma. *N. Engl. J. Med*, 1996;334:488-493.
- [6] Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 2001;91:1191-1200.
- [7] Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 2009;20:87-95.
- [8] Memon S, Weltman RL, Katancik JA. Oral bisphosphonates: Early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *International Journal Oral Maxillofacial Implants*, 2012;27:1216-1222.
- [9] Benford H, Frith J, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers M. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: Biochemical evidence for two distinct pharmacological cases of bis phosphonate drugs. *Mol Pharmacol*, 1999;56:131-140
- [10] Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, et al. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination of bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in Beagle dogs. *J. Periodontology*, 1991;62(9):710-716.

- [11] Sykaras N, Triplett RG, Nunn ME, Iocapino AM, et al. Effect of recombinant human bone morphogenic protein-2 of bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res*, 2001;12:339-349
- [12] Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, et al. Influence of platelet rich plasma on osseous healing of dental implants: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2003;18:15-22.
- [13] Frenkel S, Jaffe W, Della Valle C, Jazrawi L, et al. The effect of alendronate and implant Surface on bone integration and remodeling in a canine model. *J Biomed Mater Res*, 2001;58:645-650.
- [14] Jakobsen T, Kold S, Bechtold B, Elmengaard B, et al. Local alendronate increases fixation of implants inserted with bone compaction: 12-week canine study. *J Orthop Res*, 2007;25:432-441.
- [15] Jensen T, Bechtold J, Chen X, Soballe K. Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: A canine study using nonloaded implants. *J Orthop Res*, 2007;25:772-778.
- [16] Tengvall P, Skoglund B, Askendal A, Aspenberd P. Surface immobilized bisphosphonate improves stainless-steel screw fixation in rats. *Biomaterials*, 2004;46:514-522.
- [17] McKenzie K, Dennis J, Roberts J, Karabasz D, et al. Bisphosphonate remains highly localized after elution from porous implants. *Clin Orthop Relat Res*, 2011;42:365-371.
- [18] Wermelin K, Suska F, Tengvall P, Thomsen P, et al. Stainless Steel screws coated with bisphosphonates gave stronger fixation and more surrounding bone. *Histomorphometry in rats. Bone*, 2008;42:1228-1233.
- [19] Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative análisis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol*, 1999;70:1228-1233
- [20] Ganguli A, Henderson C, Grant MH, Meikle ST, et al. The interactions of biphosphonates in solution and as coating on hydroxyapatite. *J MaterSci Mater Med*, 2002;13:923-931.
- [21] Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: A south australian case series. *J Oral Maxillof Surg*. 2010;68(2):337-343.
- [22] Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillof Surg*. 2007;65(3):369-376.

- [23] Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *Journal of Dental Research*. 2007;86(11):1013-1021.
- [24] Cavanna L, Bertè R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *European Journal of Internal Medicine*. 2007;18(5):417-422.
- [25] Siddiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A medical enigma?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2009;108(3):e1-e8.
- [26] Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2006;2(1):7-14.
- [27] Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study. *Implant Dentistry*. 2010;19(1):29-38.
- [28] Don-Wauchope AC, Cole DE. The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(10-11):1194-1196.
- [29] Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: A case report and literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(7):1662-1666.
- [30] Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer R. Influence of diphosphonates on the deposition and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Helv Physiol Pharmacol Acta*. 1968;26:CR345-6.
- [31] Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*. 1969;165:1264-6.
- [32] Mínguez MP, Llorca CS, Silvestre FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2008;13(12):E755-E760.
- [33] Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 of bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12:339-49.

- [34] Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Bisphosphonate-coated external fixation pins appear similar to hydroxyapatite-coated pins in the tibial metaphysis and to uncoated pins in the shaft. *Acta Orthop*. 2013;84:314–8.
- [35] Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: Population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d7222.
- [36] Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1095–1102.
- [37] Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:34–39.
- [38] Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Effect of local vs systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2013;92:279–83.
- [39] Bobyn JD, Hacking SA, Krygier JJ, Harvey EJ, Little DG, Tanzer M. Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J Bone Joint Surg*. 2005;87:416–20.
- [40] Von Knoch M, Wedemeyer C, Pingsmann A. The decrease of particle-induced osteolysis after a single dose of bisphosphonate. *Biomaterials*. 2005;26:1803–8.
- [41] Peter B, Pioletti DP, Laib S. Calcium phosphate drug delivery system: Influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone*. 2005;36:52–60.
- [42] Wise LM, Waldman SD, Kasra M. Effect of zoledronate on bone quality in the treatment of aseptic loosening of hip arthroplasty in the dog. *Calcif Tissue Int*. 2005;77:367–75.
- [43] Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone*. 2012;50:1148–51.
- [44] Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res*. 2010;54:208–11.
- [45] Tsetsenekou E, Papadopoulos T, Kalyvas D, Papaioannou N, Tangl S, Watzek G. The influence of alendronate on osseointegration of nanotreated dental implants in New Zealand rabbits. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:659–66.

- [46] Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc.* 2009;37:39–42.
- [47] Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:790–6.
- [48] Qi M, Hu J, Li J, Li J, Dong W, Feng X. Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits. *Bone.* 2012;50:119–27.
- [49] Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1022–4.
- [50] Stark WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10:74–8.