



Facultad de Medicina y Ciencias de la salud
Trabajo Final de Carrera

Título

CÓMO INFLUYEN LOS BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON IMPLANTE
DENTAL

Directora de la carrera: Dra Marisa Brusca

Alumno: Oviedo Sepulveda Anggy

Tutor: Dra Maria Laura Garzon

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
Génesis del hueso	7
Patología.....	7
Complementos químicos y medicación	8
Composición química de los bifosfonatos	8
Clasificación de los bifosfonatos	8
Clasificación de los bifosfonatos según su estructura química.....	9
Bifosfonatos aminados	9
Metabolismo de la vitamina D y balance de calcio	11
MATERIALES Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIÓN	30
BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

La osteonecrosis de los maxilares ha sido identificada en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos dentoalveolares. Actualmente, la terapia con bifosfonatos combinada con la colocación de implantes dentales constituye una práctica frecuente en pacientes adultos. El objetivo de este estudio fue evaluar, mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica, si la osteointegración de los implantes dentales se ve comprometida en pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral o intravenosa, así como analizar el riesgo de desarrollar osteonecrosis maxilar asociada a estos tratamientos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Google Académico y Web of Science, seleccionando estudios científicos relacionados con bifosfonatos, implantes dentales, osteonecrosis maxilar y vitamina D. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con bifosfonatos orales presentan tasas de supervivencia implantaria similares a las de la población general, especialmente cuando el tratamiento es de corta duración y existe un adecuado control clínico. Por el contrario, los bifosfonatos administrados por vía intravenosa se asociaron con un mayor riesgo de osteonecrosis de los maxilares y fracaso implantario, particularmente en pacientes oncológicos o sometidos a tratamientos prolongados. Asimismo, factores como la edad avanzada, las comorbilidades sistémicas, la duración de la terapia y la deficiencia de vitamina D pueden incrementar el riesgo de complicaciones. Se concluye que la influencia de los bifosfonatos sobre la osteointegración depende principalmente de la vía de administración, la potencia del fármaco y el tiempo de exposición. Mientras que los bifosfonatos orales presentan un riesgo bajo y manejable mediante una adecuada evaluación y seguimiento clínico, los bifosfonatos intravenosos requieren una valoración individualizada debido a su mayor asociación con osteonecrosis maxilar y fracaso implantario. Por ello, la planificación del tratamiento implantológico debe considerar cuidadosamente los antecedentes médicos y los factores de riesgo de cada paciente para favorecer el éxito terapéutico y minimizar las complicaciones.

Palabras clave:

Osteonecrosis maxilar, Bifosfonatos, Implantes dentales, Osteointegración, Terapia con bifosfonatos, Cirugía dentoalveolar, Vitamina D, Revisión de la literatura, Riesgo de osteonecrosis maxilar.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws has been identified in patients undergoing bisphosphonate therapy who have been subjected to dentoalveolar surgical procedures. Currently, the combination of bisphosphonate therapy and dental implant placement is a common clinical practice in adult patients. The aim of this study was to evaluate, through a literature review, whether the osseointegration of dental implants is compromised in patients receiving oral or intravenous bisphosphonates, as well as to analyze the risk of developing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A bibliographic search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases, selecting scientific studies related to bisphosphonates, dental implants, jaw osteonecrosis, and vitamin D. The results showed that patients treated with oral bisphosphonates presented implant survival rates similar to those of the general population, particularly when treatment duration was short and adequate clinical monitoring was performed. In contrast, intravenous bisphosphonates were associated with a higher risk of jaw osteonecrosis and implant failure, especially in oncologic patients or those receiving long-term therapy. Furthermore, factors such as advanced age, systemic comorbidities, duration of treatment, and vitamin D deficiency may increase the risk of complications. It can be concluded that the influence of bisphosphonates on osseointegration depends mainly on the route of administration, drug potency, and duration of exposure. While oral bisphosphonates present a low and manageable risk when appropriate clinical evaluation and follow-up are performed, intravenous bisphosphonates require individualized assessment because of their greater association with jaw osteonecrosis and implant failure. Therefore, treatment planning for dental implant placement should carefully consider the patient's medical history and risk factors in order to maximize therapeutic success and minimize complications.

Keywords:

Maxillary osteonecrosis, bisphosphonates, dental implants, osseointegration, bisphosphonate therapy, dentoalveolar surgery, vitamin D, literature review, risk of maxillary osteonecrosis.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos llamados erróneamente “difosfonatos” en el siglo pasado y la vitamina D son unos de los factores que alteran el calcio a nivel sistémico. La vitamina D permite que el cuerpo absorba calcio y sin suficiente vitamina D y calcio, es posible que los huesos no se formen debidamente durante la niñez y que pierdan masa ósea, se debiliten y se rompan con facilidad durante la edad adulta. Incluso si consume suficiente calcio en su dieta, el cuerpo no absorbe ese calcio si no consume suficiente vitamina D, esta promueve la absorción del calcio y aumenta la integración entre el hueso alveolar y el implante. Debido a su importancia en el desarrollo óseo y la mineralización, la vitamina D tiene un papel crucial en el éxito de los implantes dentales y, su déficit y las patologías derivadas de éste, pueden convertirse en motivo del fracaso de un implante dental o en una contraindicación para este tipo de tratamientos. Por otro lado, los fijadores de calcio (bifosfonatos) constituyen un grupo de fármacos inhibidores de la reabsorción ósea, mediante una disminución de la actividad de los osteoclastos, sin intervenir en la formación y mineralización del hueso. Estos son utilizados en el tratamiento de numerosas patologías entre ellas la osteoporosis. En los últimos años está siendo debatido por parte de la comunidad científica la relación que parece tener los fijadores de calcio con situaciones de osteonecrosis en los maxilares, principalmente en la mandíbula. Es importante que los pacientes sean informados del riesgo de presentar esta complicación, es por ello que la precaución que se debe tener ante pacientes que tomen fijadores de calcio ha de ser máxima, además en el campo quirúrgico e implantológico. Por tanto, es necesario estar al día de las pautas de actuación y prevención que se han de tener en pacientes que usen o vayan a usar fijadores de calcio y sean candidatos a la colocación de implantes dentales. La principal complicación observada es la necrosis ósea de los maxilares (BRONJ) que depende en gran medida de la potencia y vida media de los BF, de estos los más potentes son el ácido zoledrónico y pamidronato utilizados por vía intravenosa mientras que los administrados por vía oral para los tratamientos de enfermedades óseas no malignas (la osteoporosis y enfermedad de Paget) como el alendronato son menos potentes. La pérdida de los implantes dentales se da por una deficiencia o exceso de calcio a nivel sistémico y por los factores antes mencionados que lo alteran. En esta revisión bibliográfica se evaluará si la osteointegración de los implantes dentales puede verse comprometida en pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral o intravenosa y se analizará su posible relación con la osteonecrosis de los maxilares. (1,2,3,4)

MARCO TEÓRICO

Génesis del hueso

La cicatrización que se lleva a cabo al colocar un implante implica una serie de eventos biológicos celulares y extracelulares que tienen lugar en la interfase del hueso e implante al estar en contacto. Los procesos incluidos son la activación de procesos ontogenéticos que están regulados por factores de crecimiento que son liberados por medio de células sanguíneas alrededor del implante. El reconocimiento del primer componente biológico que participa en la implantación es la sangre, ya que es el contacto que se da al momento de colocar de manera endoósea al implante. Los glóbulos rojos, plaquetas, células polimorfonucleares y monocitos viajan hasta el tejido que rodea al implante y comienza la liberación de citocinas, factores de crecimiento y diferenciación, éstas entran en comunicación con las células que se encuentran en primer contacto con la superficie del implante y posteriormente las plaquetas comienzan a tener cambios en respuesta a la superficie del implante, que son: adhesión, expansión, agregación y cambios bioquímicos (fosfotirosina, aumento de calcio intracelular y la hidrólisis de fosfolípidos). Después se encuentra un andamiaje conformado por la matriz de fibrina que produce la osteoconducción que permite que las células comiencen a migrar para así poder dar lugar a la osteoinducción que como resultado tiene la neoformación de hueso trabecular que finalmente cambia y se remodela en hueso lamelar y que además tiene un contacto directo con la superficie del implante por medio de la osteína. Los osteoblastos y células mesenquimales migran y se adhieren en la superficie del implante en el primer día de la colocación y van depositando proteínas, generando una capa de matriz no colágena que regula la adhesión celular y censa los depósitos de unión por parte de los minerales. La característica principal de esta superficie es la presencia de matriz osteoide pobre en minerales de aproximadamente 0.5 mm que contiene calcio, fósforo, osteopontina y sialoproteína ósea. (5)

Patología

La osteonecrosis maxilar se desarrolla tras una inflamación crónica en un ambiente con deficiente vascularización, causando alteraciones en la microestructura ósea que conlleva a su colapso. Su diagnóstico es clínico, e incluye los siguientes criterios: (1,2)

- Paciente que ha recibido BF i.v. u orales sin antecedentes de radioterapia a nivel cervicofacial. (1)
- Lesión ulcerada en la mucosa oral, con exposición ósea del maxilar superior o de la mandíbula de más de 8 semanas de evolución. Los tratamientos utilizados son muy variados, e incluyen pautas conservadoras tales como higiene oral y colutorios, ciclos con antibióticos más o menos prolongados y pautas quirúrgicas que comprenden legrados, ostectomías marginales o segmentarias y reconstrucciones óseas complejas. Otros tratamientos incluyen ozonoterapia y oxigenoterapia hiperbárica. (1)

Las pautas generales del tratamiento de la OMRB fueron expuestas por Marx, y consisten en: higiene oral y colutorios con clorhexidina al 0,12%, tratamiento antibiótico

(penicilina) a largo plazo de forma continua o intermitente, y evitar cirugía o desbridamiento amplio en la medida de lo posible. (1,2)

Complementos químicos y medicación

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos análogos estables de los pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea, suprimiendo la actividad osteoclástica e induciéndolos a la apoptosis, lo que provoca un descenso de la resorción ósea. 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...). (6,7)

Composición química de los bifosfonatos

Estos análogos sintéticos no biodegradables de los pirofosfatos endógenos existen de forma natural, en donde un átomo de carbono geminal reemplaza el átomo central de oxígeno. Esta sustitución les confiere a estos compuestos una gran estabilidad química y una resistencia a la hidrólisis. La fracción fosfato-carbono-fosfato (P-C-P) es la responsable de la alta afinidad de los bifosfonatos por el tejido óseo y permite la unión de dos cadenas laterales adicionales de estructura variable, R1 y R2, que formarán diferentes compuestos según sea la modificación. La cadena R1, usualmente, contiene una fracción de hidroxilo (OH), que en conjunto con la cadena P-C-P, le va a proporcionar una gran afinidad por los cristales de calcio del tejido óseo. Esto va a permitir una rápida y eficiente fijación de los bifosfonatos a ese tejido. La estructura y la conformación tridimensional de la cadena R 2 determinarán la actividad biológica de la molécula de bifosfonato. La capacidad de los distintos tipos de bifosfonatos para inhibir la resorción ósea dependerá de la adición de diferentes grupos funcionales a esta cadena R2. En sí, todos los bifosfonatos van a presentar una gran estabilidad química gracias a la sustitución del átomo de oxígeno por el átomo de carbono geminal. La afinidad de los bifosfonatos por el tejido óseo y la habilidad para inhibir la resorción ósea va a depender de las modificaciones en sus cadenas laterales, R1 y R2. (6,7)

Clasificación de los bifosfonatos

Los bifosfonatos, como grupo, comprenden una gran variedad de medicamentos, que gracias a sus características particulares permiten clasificarlos de acuerdo con diferentes criterios. Así tenemos que, estos se van a clasificar según su estructura química y según su vía de administración sistémica. (6,7)

Clasificación de los bifosfonatos según su estructura química

Las cadenas laterales, R1 y R2, de los bifosfonatos tienen diferentes composiciones. Como se dijo anteriormente, esto va a influir sobre su habilidad para fijarse al tejido óseo y sus propiedades para inhibir la resorción ósea. En este sentido, la adición de un grupo nitrogenado en la cadena lateral R2, va a permitir subdividir los bifosfonatos en no aminados y aminados. (6,7)

Los bifosfonatos no aminados presentan una estructura química simple sin grandes modificaciones de sus cadenas laterales. Esto permite que, a pesar de estas modificaciones, todavía conserven un parecido con la estructura original del pirofosfato. El grupo de bifosfonatos no aminados o de primera generación está compuesto por el etidronato, el clodronato y el tiludronato. (6,7)

El etidronato (Didronel; Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH) tiene una cadena R2 compuesta por un grupo alquilo corto. Este bifosfonato tiene la menor potencia de todos los bifosfonatos conocidos y se utiliza como punto de comparación para describir la potencia de todos los demás. (6,7)

El clodronato (Bonefos; Anthra Pharmaceuticals, Princeton, NJ) tiene una cadena R2 compuesta por un átomo de cloro. Adicionalmente, este compuesto presenta una modificación en la constitución de su cadena R1, donde otro átomo de cloro sustituye al grupo OH. Este bifosfonato tiene una potencia diez veces mayor que el etidronato. (6,7)

El tiludronato (Skelid; Sanofi-Synthe Lab, Inc., New York, NY) tiene una cadena R2 compuesta por un grupo fenil cloro unido al carbono geminal por medio de un enlace tiometileno. Además, presenta una modificación de la cadena R1, donde un átomo de hidrogeno sustituye al grupo OH. Al igual que el clodronato, este bifosfonato tiene una potencia diez veces mayor que el etidronato. (6,7)

Bifosfonatos aminados

El grupo de bifosfonatos aminados está constituido por el pamidronato, el alendronato y el ibandronato, conocidos como bifosfonatos de segunda generación y por el risedronato y el zoledronato que son conocidos como bifosfonatos de tercera generación. (6,7)

El pamidronato (Aredia; Novartis Pharmaceuticals Corp., East Hanover, NJ) tiene una cadena R2 compuesta por un grupo amino-alquilo de dos carbonos, en la cual el grupo amino se encuentra al final de esta. Este bifosfonato tiene una potencia cien veces mayor que el etidronato. (6,7)

El alendronato (Fosamax; Merck and Company, Inc., West Point, NY), al igual que el pamidronato, tiene una cadena R2 compuesta por un grupo amino-alquilo, en la cual el grupo amino va a estar ubicado al final de esta, con la diferencia que esta cadena estará

compuesta por tres carbonos, en vez de dos. Este bifosfonato tiene una potencia entre cien y un mil veces mayor que el etidronato. (6,7)

El ibandronato (Bondronat; Hoffmann - La Roche, Inc., Nutley, NJ, Bonviva; Roche Pharmaceuticals, Reinach, Switzerland) tiene una cadena R₂ compuesta por grupos metilo y pentilo unidos al grupo amino primario. Este bifosfonato tiene una potencia entre un mil y diez mil veces mayor que el etidronato. (6,7)

El risedronato (Actonel; Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH) tiene una cadena R₂ compuesta por un átomo de nitrógeno terciario dentro de un anillo 3-piridilo. Este bifosfonato, al igual que el ibandronato, tiene una potencia entre un mil y diez mil veces mayor que el etidronato. (6,7)

El zoledronato (Zometa®; Novartis Pharmaceuticals Corp, Basel, Switzerland) tiene una cadena R₂ compuesta por dos átomos de nitrógeno terciario dentro de un anillo imidazol. Debido a su constitución química, este bifosfonato es el que tiene más potencia entre todos, más de diez mil veces mayor que el etidronato. (6,7)

Como podemos observar, los bifosfonatos aminados presentan una estructura química más compleja en comparación con los bifosfonatos no aminados. Estos últimos tienen una menor potencia para inhibir la resorción ósea por la ausencia del nitrógeno en su constitución. Así, la finalidad de agregar el grupo amino a la cadena R₂ de los bifosfonatos es la de aumentar la potencia para inhibir la resorción ósea de los mismos, aunque también se logre aumentar su toxicidad. (6,7)

Los bifosfonatos se clasifican según su vía de administración: oral e intravenosa. (6,7)

Bifosfonatos orales: Indicados para tratar enfermedades que no requieren alta concentración. Se absorben en el intestino delgado en un rango de 1% a 10%, lo que limita su disponibilidad para el tejido óseo. Ejemplos incluyen etidronato, clodronato, alendronato, entre otros. Las dosis varían según la potencia del fármaco. (6,7)

Bifosfonatos intravenosos: Indicados para condiciones que requieren altas concentraciones de la droga. Estos se distribuyen directamente al torrente sanguíneo, con un 100% de la dosis disponible para el tejido óseo. Ejemplos incluyen pamidronato y zoledronato, que solo están disponibles por vía intravenosa. (6,7)

Farmacocinética: Los bifosfonatos tienen una farmacocinética similar y no se metabolizan en el organismo debido a su estabilidad. Se distribuyen rápidamente entre el tejido óseo y los riñones. Tras su administración, la vida media en la circulación es de 30

minutos a 2 horas. La mayor parte de la dosis se fija en el tejido óseo, mientras que el resto se excreta por orina. (6,7)

En hueso, los bifosfonatos prefieren unirse a áreas con alta tasa de remodelado, como el hueso medular. Esto ocurre debido a factores como la afinidad de los bifosfonatos por la hidroxiapatita, la concentración de calcio liberada por los osteoclastos y el bajo pH de las zonas de resorción ósea. Estos fármacos no se metabolizan, permaneciendo en el hueso hasta 10 años, y luego se liberan durante el ciclo de resorción ósea, lo que puede inducir la apoptosis de los osteoclastos. (6,7)

En resumen, los bifosfonatos tienen una alta afinidad por el tejido óseo, donde permanecen durante mucho tiempo, y su efectividad depende de la vía de administración, la dosis y el tipo de hueso involucrado. (6,7)

Metabolismo de la vitamina D y balance de calcio

El hueso alveolar está compuesto por dos estructuras: la cortical y el proceso alveolar. Su reparación ocurre en cuatro etapas: formación del coágulo, fibrinólisis, formación de tejido granular, y la síntesis y mineralización del hueso nuevo. El sistema esquelético depende de minerales como calcio, magnesio, potasio, vitaminas B6 y D, zinc y fluoruro. La vitamina D, que se obtiene de la exposición solar o de alimentos, es convertida en su forma activa en el hígado y los riñones. El calcio y la vitamina D interactúan a través de las glándulas paratiroides, lo que permite su absorción en los intestinos, su reabsorción renal y su movilización hacia el hueso para mantener los niveles adecuados en sangre. (4,5)

La deficiencia de vitamina D, con niveles inferiores a 10 ng/mL, afecta negativamente la osteointegración de implantes dentales. Además de una técnica quirúrgica adecuada, factores como la calidad ósea, estado inmunológico y hábitos del paciente son fundamentales para el éxito del implante. La vitamina D es crucial para la actividad de osteoclastos y osteoblastos, y su deficiencia está vinculada a problemas en la regeneración ósea y fracaso en la integración del implante. (4)

Estudios indican que la suplementación con vitamina D mejora la cicatrización y la osteointegración, mientras que niveles bajos aumentan el riesgo de fracaso del implante. La vitamina D también facilita la mineralización ósea y la maduración celular, beneficiando la regeneración ósea, especialmente en implantes. (4,5)

El alendronato, combinado con vitamina D3 en medicamentos como Fosamax D Plus®, actúa inhibiendo la resorción ósea y mejorando la densidad ósea. Este medicamento tiene una vida media corta, pero su efecto en el hueso puede durar años. (4,6)

Farmacocinética

Los bifosfonatos tienen una biodisponibilidad oral muy baja (1-2%) debido a su alta polaridad, y su absorción se realiza por difusión pasiva en el estómago e intestino. La presencia de alimentos dificulta esta absorción, por lo que se recomienda tomarlos en ayunas, 30 minutos antes de comer, con agua suficiente. Además, los pacientes deben evitar estar en decúbito durante ese tiempo para prevenir reflujo y lesiones esofágicas. (6,7)

La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es corta (entre 30 minutos y 2 horas), pero pueden permanecer más de 10 años en los huesos, liberándose según el índice de recambio celular. Aproximadamente el 50-60% de la dosis absorbida se incorpora al hueso, y el resto es eliminado por los riñones. No se metabolizan debido a su resistencia a las vías metabólicas. (6,7)

Las principales limitaciones de los bifosfonatos orales son su baja absorción y efectos adversos digestivos, especialmente irritación esofágica. Además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes, especialmente para aquellos encamados. Por ello, se están explorando otras vías de administración, como intravenosa, nasal y cutánea. (6,7)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia de los bifosfonatos en la osteointegración y la supervivencia de los implantes dentales mediante una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada entre 2020 y 2026.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. describir el mecanismo de acción de los bifosfonatos y su efecto sobre el remodelado óseo relacionado con la osteointegración de los implantes dentales.
2. Comparar la supervivencia y el éxito de los implantes dentales en pacientes tratados con bifosfonatos por vía oral y por vía intravenosa
3. Identificar los factores de riesgo asociados al fracaso implantario y al desarrollo de osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ) en pacientes que reciben terapia con bifosfonatos.
4. Analizar la evidencia científica disponible para establecer recomendaciones clínicas sobre la colocación y el seguimiento de implantes dentales en pacientes tratados con bifosfonatos

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/MEDLINE, Google Académico y Web of Science, utilizando términos como “bifosfonatos”, “calcio y vitamina D”, “implantes dentales” y “osteonecrosis de los maxilares”, entre otros. La búsqueda abarcó artículos publicados hasta junio de 2026.

Se incluyeron estudios científicos revisados por pares que abordaran los efectos de los bifosfonatos en la colocación de implantes dentales y su relación con la vitamina D y la osteointegración.

Se excluyeron los estudios que no respondían al objetivo de la revisión o que no aportaban resultados clínicos pertinentes para implantes dentales, bifosfonatos u osteonecrosis de los maxilares.

De los estudios seleccionados se extrajeron los autores, el año de publicación, el diseño, las características de los participantes, los resultados principales y las conclusiones.

El proceso de identificación, selección e inclusión de los estudios se describió de acuerdo con las recomendaciones PRISMA 2020. (8)

Los detalles de la estrategia de búsqueda se encuentran en el siguiente cuadro:

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed/MEDLINE (2015-2025)	“Bisphosphonates and dental implants”; Bisphosphonates and osseointegration; medication-related osteonecrosis of the jaw and dental implants”.
Google Académico (2015-2025)	“Bifosfonatos e implant dentales”; “osteointegración y bifosfonatos”; “osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos”
Web of Science (2015-2025)	“Dental implants and bisphosphonate therapy”; “implant survival and bisphosphonates”; “MRONJ and dental implants
ScienceDirect (2015-2025)	Artículos relacionados con bifosfonatos; osteonecrosis de los maxilares, vitamina D, osteointegración y supervivencia de implantes dentales.
SciELO (2015-2025)	“Bifosfonatos e implantes dentales”; osteonecrosis de los maxilares”, terapia con bifosfonatos y osteointegración”.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron más de 50 registros en SciELO, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Google Académico y revistas científicas.

Tras la revisión de títulos y resúmenes, se seleccionaron 45 artículos potencialmente elegibles para una evaluación más exhaustiva.

Después de la lectura a texto completo, se excluyeron 5 artículos y se declararon 40 estudios incluidos en la revisión.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Supervivencia implantaria en usuarios de antirresortivos	Kim J.Y. et al. (9)	2020	Supervivencia de implantaria de 89,83% en usuarios de antirresortivos frente a 96,03% en controles; factores de riesgo: pérdida ósea marginal previa, sobre dentadura, diabetes e intervalo corto entre implante y fármaco.	La historia farmacológica no basta: deben integrarse factores periimplantarios y sistémicos.
Implantes como desencadenantes locales de MRONJ	Escobedo et al. (10)	2020	Describe casos donde la presencia de implantes actuó como desencadenante local de MRONJ.	Los implantes colocados antes de la medicación también requieren vigilancia a largo plazo.
Periimplantitis e implantes como factores locales de MRONJ	Pichardo et al. (11)	2020	Los resultados muestran mayor riesgo de MRONJ en pacientes con implantes; tanto periimplantitis alrededor de implantes previos como inserción de nuevos implantes pueden actuar como factores locales.	La periimplantitis es una variable crítica y debe controlarse antes y después de la terapia antirresortiva.
Osteonecrosis y exfoliación espontánea de implantes por bifosfonato oral	Rawal & Hilal (12)	2020	Caso de osteonecrosis con exfoliación espontánea de implantes asociada a bifosfonato oral.	Aunque infrecuente, la terapia oral también puede asociarse a complicaciones severas.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
MRONJ periimplantaria en paciente con mieloma múltiple	Youn et al. (13)	2020	Reporte de tratamiento de MRONJ periimplantaria en paciente con mieloma múltiple.	Los pacientes oncológicos en terapia antirresortiva constituyen el grupo de mayor precaución clínica.
Consideraciones clínicas para prevenir MRONJ	Kawahara et al. (14)	2021	Destaca mayor riesgo en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos IV o denosumab a dosis altas y la necesidad de evaluación odontológica previa.	La prevención antes de iniciar antirresortivos es más segura que tratar MRONJ establecida.
Seguridad de implantes en pacientes con fármacos asociados a ONJ	Sher et al. (15)	2021	Evaluó seguridad de colocar implantes en pacientes con historia de antirresortivos o anti angiogénicos.	La evidencia disponible no permite reglas absolutas; se requiere selección del paciente, consentimiento y seguimiento.
Periimplantitis inducida y MRONJ bajo bifosfonato/denosumab	Seki et al. (16)	2021	Caso de MRONJ inducida por periimplantitis en paciente que inició bifosfonato y denosumab durante seguimiento de implantes.	Confirma el papel de la inflamación periimplantaria como desencadenante local.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Guía AAOMS 2022 para prevención y manejo de MRONJ	Ruggiero et al. / AAOMS (1)	2022	Reporta bajo riesgo en osteoporosis, pero aconseja advertir sobre riesgo de MRONJ y fracaso; cautela particular en pacientes oncológicos con antirresortivos.	Documento base para sustentar consentimiento informado, estratificación de riesgo y conducta preventiva.
Implantes en paciente oncológico tratado con denosumab a dosis altas	Ottesen et al. (17)	2022	Paciente con cáncer de próstata, denosumab a dosis altas y antecedente de MRONJ recibió implantes con seguimiento >1 año.	Muestra factibilidad excepcional en caso seleccionado, pero no invalida la contraindicación general en alto riesgo.
Bifosfonatos y supervivencia de implantes dentales	Sulaiman et al. (3)	2023	Incluyó 1.727 implantes en usuarios de bifosfonatos y 21.986 en controles; el metaanálisis halló mayor riesgo de fracaso (OR 1,653) y supervivencia estimada de 94,2% a 5 años y 90,1% a 10 años.	Los bifosfonatos pueden aumentar el riesgo relativo de fracaso, aunque la supervivencia absoluta sigue siendo alta.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Consenso ITI sobre mantenimiento periimplantario y antirresortivos	Al-Nawas et al. / ITI (18)	2023	El consenso destaca que el acceso a mantenimiento periimplantario es obligatorio y que dosis acumulada/tiempo de administración son variables relevantes.	El mantenimiento profesional es parte del manejo del riesgo, no un complemento opcional.
Agentes que afectan la homeostasis ósea y fracaso implantario	Jung et al. (19)	2023	Revisó efectos de fármacos sobre fracaso implantario a corto/largo plazo y MRONJ; resaltó la importancia de duración, dosis e indicación.	Aporta marco para diferenciar osteoporosis, cáncer y terapia prolongada.
Bifosfonatos y fracaso de implantes dentales	Rebelo et al. (20)	2023	Analizó relación entre uso de bifosfonatos, por vía oral o intravenosa, y fracaso de implantes.	Confirma que la vía de administración y el motivo médico condicionan el riesgo.
Antirresortivos y supervivencia implantaria	Ting et al. (21)	2023	Halló diferencia significativa a nivel de implante basada en 2.697 implantes; los antirresortivos, especialmente bifosfonatos, pueden contribuir al fracaso implantario.	La evidencia apoya vigilancia clínica estrecha y control de factores locales.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Bifosfonatos, procedimientos odontológicos y BRONJ/MRONJ	Lee et al. (22)	2023	Sintetiza la conexión entre bifosfonatos, procedimientos dentales y BRONJ/MRONJ.	Útil como respaldo conceptual para prevención y comunicación del riesgo en pacientes medicados.
Implantes en pacientes con cáncer y antirresortivos a dosis altas	Andersen et al. (23)	2023	Con protocolo escalonado y cicatrización sumergida, todos los pacientes cicatrizaron sin MRONJ en el periodo reportado.	No cambia la recomendación de cautela, pero muestra que protocolos estrictos pueden ser viables en centros especializados.
Fracaso de implantes osteointegrados tras exposición a antirresortivos	Li & Leung (24)	2024	Incluyó 445 implantes en 135 sujetos; tasa de fracaso posterior a antirresortivos de 23%, con 83% de los fracasos atribuidos a MRONJ.	El inicio de antirresortivos después de la osteointegración no elimina el riesgo; la periimplantitis puede ser detonante.
Bifosfonatos orales y osteointegración en mujeres posmenopáusicas	Pishan et al. (25)	2024	Evaluó si los bifosfonatos orales afectan osteointegración y fracaso implantario en mujeres posmenopáusicas.	Refuerza que la evidencia en osteoporosis oral debe analizarse separada de la oncológica.
MRONJ periimplantaria asociada a denosumab y corticoterapia crónica	Cho et al. (26)	2024	Caso de MRONJ periimplantaria asociado a tratamiento prolongado con esteroides y denosumab.	La combinación de inmunosupresión, denosumab e inflamación local aumenta complejidad del riesgo.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Factores locales desencadenantes de MRONJ periimplantaria	Son et al. (27)	2024	Analiza cómo periimplantitis, extracciones, trauma quirúrgico y tiempo respecto a terapia con modificadores óseos pueden influir en MRONJ alrededor de implantes.	Los factores locales deben registrarse explícitamente en el análisis de riesgo.
Implantes en cáncer con antirresortivos a dosis altas: seguimiento a 2 años	Hjortholt et al. (28)	2024	A 2 años de carga, reportó supervivencia implantaria global de 100% y éxito de 97,4% en pacientes seleccionados con protocolo especializado.	Evidencia prometedora pero no generalizable a práctica sin soporte hospitalario/multidisciplinario.
Supervivencia implantaria y MRONJ en terapia antirresortiva	Crupi et al. (29)	2025	Concluye que los implantes no parecen aumentar claramente el riesgo de ONJ en pacientes con fármacos modificadores óseos a baja dosis; la supervivencia en osteoporosis oral fue similar a población sana.	En osteoporosis controlada, los implantes pueden considerarse con información y seguimiento; en dosis altas la cautela persiste.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Antirresortivos, fracaso implantario y MRONJ en osteoporosis	Mirza et al. (30)	2025	Evidencia de baja certeza sugiere que la terapia antirresortiva no aumenta el fracaso implantario en osteoporosis; los bifosfonatos se asociaron con pequeño riesgo de MRONJ posimplante.	Distingue entre fracaso del implante y MRONJ: el riesgo absoluto puede ser pequeño pero clínicamente relevante.
Bifosfonatos, denosumab, pérdida ósea marginal y MRONJ	Lin et al. (31)	2025	En 21 estudios, bifosfonatos se asociaron con fracaso a nivel de implante y MRONJ; no se observó asociación clara con pérdida ósea marginal; certeza muy baja.	La certeza baja obliga a formular recomendaciones prudentes, no absolutas.
Terapia antirresortiva y fracaso implantario	Jung et al. (32)	2025	Los bifosfonatos no parecieron comprometer significativamente la supervivencia implantaria; en osteoporosis, el tratamiento de baja dosis no contraindicaría la colocación.	Resultado útil para sostener que la osteoporosis tratada no es contraindicación automática.
Factores protésicos asociados a MRONJ periimplantaria	Kim D.Y. et al. (33)	2025	Analizó factores protésicos relacionados con MRONJ periimplantaria.	La rehabilitación protésica y el control de sobrecarga/limpieza deben incluirse en el plan preventivo.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Implantes en pacientes comprometidos tratados con antirresortivos/radioterapia	Mertens et al. (34)	2025	Aporta datos clínicos y radiográficos sobre implantes en pacientes médicamente comprometidos tratados o previamente tratados con antirresortivos o radioterapia.	Refuerza la necesidad de protocolos diferenciados por comorbilidad y antecedente terapéutico.
Implantes dentales y MRONJ en pacientes medicados con antirresortivos	Andersen et al. (35)	2025	Señala que la colocación de implantes en pacientes con altas dosis es ampliamente desaconsejada; en bajas dosis se recomienda información clara y seguimiento.	Buena fuente de síntesis actual para separar indicaciones de alto y bajo riesgo.
Guía SDCEP para manejo odontológico de pacientes en riesgo de MRONJ	SDCEP (36)	2025	Indica evitar implantes en pacientes tratados con dosis altas por cáncer; en osteoporosis no están actualmente contraindicados, aunque existen reportes de MRONJ.	Guía práctica clara para conducta clínica: evitar alto riesgo oncológico y evaluar osteoporosis caso a caso.

Titulo	Autor	Año	resultado	Conclusión
Denosumab, osteoporosis e implantes dentales	Pereira Santos et al. (37)	2026	Revisión centrada en riesgo de MRONJ relacionado con implantes en osteoporosis tratada con denosumab; incluye estudios de tipo caso-serie, cohorte, caso-control y ECA.	El denosumab requiere análisis propio: el riesgo parece infrecuente, pero relevante con exposición previa a bifosfonatos o inflamación periimplantaria.

Titulo	Autor	Año	Resultados	Conclusión
Implant Survival in Patients Using Oral Bisphosphonates	Yan Z. et al. (38)	2022	La supervivencia implantaria fue del 94,2% en usuarios de bifosfonatos orales.	Los bifosfonatos orales no aumentan significativamente el fracaso implantario.
Osteonecrosis of the Jaw Related to Dental Implants	Ichikawa T. et al. (39)	2021	La mayoría de los casos de osteonecrosis ocurrieron en pacientes con bifosfonatos IV.	El riesgo es bajo en bifosfonatos orales y alto en intravenosos.

Titulo	Autor	Año	Resultados	Conclusión
Dental Implant Failures in Patients under Bisphosphonate Therapy	Aguirre Zorzano LA et al. (40)	2020	Los mayores fracasos ocurrieron en pacientes oncológicos con terapia intravenosa.	Los bifosfonatos orales mostraron bajo riesgo de fracaso.
Bisphosphonate-related Osteonecrosis Associated with Dental Implants	Silva LB et al. (41)	2023	Paciente con alendronato oral prolongado desarrolló osteonecrosis periimplantaria.	Los tratamientos prolongados aumentan el riesgo de complicaciones.
Risk Factors Influencing Dental Implant Survival	González-Serrano J. et al. (42)	2021	Los factores de riesgo fueron terapia IV, duración prolongada y comorbilidades.	La terapia intravenosa disminuye la supervivencia implantaria.
Dental Implants in Patients Treated with Antiresorptive Medication	de-Freitas NR et al. (43)	2023	La supervivencia implantaria fue alta en pacientes sin factores sistémicos adicionales.	La terapia oral no es contraindicación absoluta.
Management of Patients at Risk of MRONJ	Ruggiero SL et al. (1)	2022	Los pacientes con tratamientos prolongados presentaron más complicaciones óseas.	La prevención y el control clínico son fundamentales.
VitaminaD Deficiency and Osseointegration	Méndez XicoténcatlG. et al. (44)	2020	La deficiencia de vitamina D afectó negativamente la estabilidad y cicatrización ósea.	La vitamina D favorece la osteointegración implantaria.

Titulo	Autor	Año	Resultados	Conclusión
Implant survival in patients using oral bisphosphonates: A systematic review and meta-analysis	Yan, Z. et al. (38)	2022	Analizó 10 estudios publicados entre 2015-2022. La tasa de supervivencia de implantes en pacientes con bifosfonatos orales fue del 94.21%, similar a la de pacientes sin bifosfonatos.	El uso de bifosfonatos orales no afecta significativamente la supervivencia de los implantes dentales, aunque es necesario evaluar riesgos individualmente.
Effects of Bisphosphonates on Bone Healing Around Implants	Kim JH et al. (45)	2021	Los bifosfonatos IV alteraron el remodelado óseo periimplantario.	La remodelación ósea disminuida puede comprometer el éxito del implante.
Dental Implant Success in Osteoporotic Patients	Abtahi J et al. (46)	2020	Pacientes osteoporóticos tratados con bifosfonatos orales mantuvieron buena tasa de éxito.	La osteoporosis controlada no contraindica implantes dentales.
Medication-related Osteonecrosis and Implant Therapy	Santos PS et al. (47)	2024	El riesgo aumentó en pacientes con múltiples factores sistémicos y terapias largas.	La valoración individual reduce complicaciones implantarias.
Systematic Review on Antiresorptive Drugs and Implants	Lee CY et al. (48)	2023	Los estudios mostraron elevada supervivencia implantaria en usuarios de bifosfonatos orales.	La terapia oral requiere seguimiento, pero no contraindica implantes.

Titulo	Autor	Año	Resultados	Conclusión
Influence of Bisphosphonates on Implant Osseointegration	Park EJ et al. (49)	2022	El uso intravenoso se relacionó con mayor alteración de la cicatrización ósea.	La duración del tratamiento es un factor determinante.
Clinical Outcomes of Dental Implants in Patients Using Bisphosphonates	Garcia-Martinez A et al. (50)	2024	La mayoría de los pacientes tratados con bifosfonatos orales presentó osteointegración exitosa.	El control clínico periódico mejora el pronóstico implantario.

DISCUSIÓN

En relación con el título de esta tesina, "Cómo influyen los bifosfonatos en pacientes con implante dental", y con el objetivo de evaluar si estos fármacos comprometen la osteointegración y aumentan el riesgo de osteonecrosis de los maxilares, la evidencia actualizada entre 2020 y 2026 permite afirmar que su influencia no debe interpretarse de forma uniforme. El riesgo no depende únicamente de que el paciente reciba o haya recibido bifosfonatos, sino de un conjunto de variables clínicas: vía de administración, indicación médica, potencia del fármaco, dosis acumulada, tiempo de exposición, momento de colocación del implante, presencia de comorbilidades, calidad del hueso, higiene oral, periimplantitis y seguimiento odontológico. (1,3,29)

Los resultados revisados muestran que los bifosfonatos administrados por vía oral, utilizados principalmente en pacientes con osteoporosis u otras enfermedades metabólicas óseas, no constituyen por sí solos una contraindicación absoluta para la colocación de implantes dentales. Revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes coinciden en que la supervivencia implantaria suele mantenerse elevada y cercana a la de la población general. En este sentido, la osteointegración puede lograrse de manera satisfactoria cuando el paciente está correctamente seleccionado, la osteoporosis se encuentra controlada y se realiza una planificación quirúrgica cuidadosa. (3,25,29)

Sin embargo, esta interpretación debe ser prudente. Aunque la supervivencia absoluta de los implantes en pacientes con bifosfonatos orales suele ser alta, algunos metaanálisis y reportes clínicos advierten un posible incremento relativo del fracaso implantario o de la osteonecrosis en determinados subgrupos. Estas complicaciones son infrecuentes, pero pueden aparecer con tratamientos prolongados y cuando coexisten inflamación local, periimplantitis, cirugía traumática, edad avanzada, diabetes, tabaquismo o higiene oral deficiente. (3,12)

Por el contrario, los bifosfonatos administrados por vía intravenosa representan el escenario de mayor riesgo, sobre todo en pacientes oncológicos tratados con fármacos de alta potencia, como el ácido zoledrónico o el pamidronato. Las guías y revisiones recientes señalan una mayor probabilidad de osteonecrosis de los maxilares, alteración del remodelado óseo y fracaso implantario. La explicación biológica se relaciona con la elevada afinidad de estos fármacos por el tejido óseo, su potencia antirresortiva, su permanencia prolongada y la disminución del recambio necesario para la reparación posterior a la cirugía implantológica. (1,31)

Un aporte importante de la evidencia reciente es que el riesgo no se limita al momento quirúrgico de colocar el implante. Series clínicas y revisiones describen osteonecrosis alrededor de implantes que ya estaban osteointegrados antes del inicio de la terapia antirresortiva y destacan el papel de la periimplantitis y de la inflamación crónica como desencadenantes locales. Por lo tanto, no basta con lograr una correcta osteointegración inicial: se requiere mantenimiento periimplantario a largo plazo, control de placa, vigilancia radiográfica y tratamiento temprano de cualquier proceso inflamatorio. (10,11,24)

También debe considerarse que la literatura actual utiliza con frecuencia el término osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ), porque incluye no solo bifosfonatos, sino también otros antirresortivos como denosumab y algunos anti angiogénicos. Aunque el objetivo de esta tesis se centra en bifosfonatos, la comparación con otros antirresortivos ayuda a comprender que el riesgo clínico depende de la intensidad de supresión del remodelado óseo y de la indicación terapéutica. En pacientes con osteoporosis tratados a dosis bajas, el riesgo suele ser bajo y manejable; en pacientes oncológicos con dosis altas o tratamientos combinados, el riesgo aumenta y la colocación electiva de implantes debe evaluarse con extrema cautela o evitarse cuando las guías clínicas así lo recomienden. (1,2)

Un estudio prospectivo en pacientes de alto riesgo mostró que, bajo protocolos estrictos, coordinación médica, selección cuidadosa, cirugía controlada y seguimiento especializado, pueden obtenerse resultados favorables incluso en grupos complejos. No obstante, estos hallazgos no deben generalizarse a la práctica habitual, porque proceden de contextos clínicos muy controlados. Su valor principal es apoyar una toma de decisiones individualizada y multidisciplinaria. (28)

En cuanto a la vitamina D, su análisis continúa siendo relevante porque participa en el metabolismo del calcio, la función osteoblástica y osteoclástica, la mineralización ósea y la reparación del hueso periimplantario. La deficiencia de vitamina D puede actuar como un factor adicional que afecte negativamente la cicatrización y la estabilidad inicial del implante. Por ello, en pacientes que reciben bifosfonatos, especialmente si presentan osteoporosis, edad avanzada o antecedentes de alteraciones metabólicas óseas, resulta recomendable valorar el estado general del metabolismo óseo antes de la cirugía, incluyendo calcio, vitamina D y otros factores sistémicos que puedan condicionar la osteointegración. (4,5)

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos revisados respaldan la necesidad de una evaluación prequirúrgica completa. Antes de indicar un implante dental en un paciente que recibe bifosfonatos, el profesional debe registrar el tipo de bifosfonato, vía de administración, dosis, duración del tratamiento, motivo de indicación, antecedentes oncológicos, comorbilidades, medicación asociada, estado periodontal, calidad ósea y nivel de higiene oral. Además, debe informarse al paciente sobre el riesgo de fracaso implantario y de osteonecrosis, aunque este sea bajo en los tratamientos orales para osteoporosis. La planificación debe incluir técnica quirúrgica atraumática, control de infecciones, mantenimiento periódico y comunicación con el médico tratante cuando el riesgo sistémico sea elevado. (1,9)

Las limitaciones de la evidencia también deben ser reconocidas. Muchos trabajos disponibles son reportes de caso, series retrospectivas o revisiones con estudios heterogéneos, diferentes tiempos de seguimiento y criterios diagnósticos variables. Además, algunos estudios agrupan bifosfonatos, denosumab y otros fármacos bajo la categoría general de antirresortivos, lo que dificulta atribuir el riesgo exclusivamente a los bifosfonatos. Por esta razón, las conclusiones deben formularse con cautela: la evidencia permite orientar la conducta clínica, pero aún se requieren estudios

prospectivos, con muestras amplias y seguimiento prolongado, que diferencien claramente entre bifosfonatos orales, bifosfonatos intravenosos, dosis bajas, dosis altas y pacientes con o sin comorbilidades. (3,21,24,31)

En síntesis, la influencia de los bifosfonatos en pacientes con implantes dentales es dependiente del contexto clínico. En pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales, la colocación de implantes puede considerarse viable si existe adecuada selección, consentimiento informado y seguimiento. En pacientes oncológicos o con bifosfonatos intravenosos de alta potencia, el riesgo de osteonecrosis y fracaso implantario es considerablemente mayor y requiere una valoración individualizada, preferentemente multidisciplinaria. Por lo tanto, la respuesta al objetivo de esta tesis es que los bifosfonatos pueden influir sobre la osteointegración y la supervivencia implantaria, pero su efecto no es absoluto: se manifiesta principalmente cuando convergen alta potencia farmacológica, exposición prolongada, factores sistémicos desfavorables e inflamación local periimplantaria. (1,3,29)

CONCLUSIÓN

La presente revisión bibliográfica permite concluir que los bifosfonatos influyen en la osteointegración y supervivencia de los implantes dentales de manera dependiente del tipo de fármaco, la vía de administración, la duración del tratamiento y las condiciones sistémicas del paciente. La evidencia científica analizada demuestra que los bifosfonatos administrados por vía intravenosa, especialmente el ácido zoledrónico y el pamidronato, se asocian con un mayor riesgo de osteonecrosis de los maxilares y fracaso implantario debido a su potente acción sobre el remodelado óseo y su prolongada permanencia en el tejido óseo. (1,31,39)

Por el contrario, los pacientes tratados con bifosfonatos orales para enfermedades metabólicas como la osteoporosis presentan tasas de supervivencia implantaria similares a las de la población general, particularmente cuando el tratamiento es de corta duración y se realiza una adecuada selección y monitorización del paciente. No obstante, el riesgo de complicaciones puede aumentar en tratamientos prolongados o en presencia de factores predisponentes como diabetes mellitus, tabaquismo, edad avanzada, deficiencia de vitamina D y deficiente higiene oral. (3,25,29,38)

Asimismo, se identificó que la vitamina D desempeña un papel fundamental en el proceso de osteointegración, ya que contribuye al metabolismo del calcio, la formación ósea y la estabilidad de los implantes dentales. Por ello, la evaluación de su estado nutricional debe considerarse como parte del protocolo prequirúrgico en pacientes candidatos a rehabilitación implantológica. (4,5,44)

Finalmente, la colocación de implantes dentales en pacientes que reciben terapia con bifosfonatos debe basarse en una valoración clínica individualizada, considerando los antecedentes médicos, el tipo y tiempo de exposición al medicamento y los factores de riesgo asociados. Se requieren estudios prospectivos con mayor seguimiento clínico para establecer protocolos terapéuticos más precisos que permitan optimizar la seguridad y el éxito de los tratamientos implantológico en esta población. (1,3,14)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): p. 920-943.
2. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(25): p. 2270-2290.
3. Sulaiman N, Fadhul F, Chrcanovic BR. Bisphosphonates and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Materials (Basel).* 2023; 16(18): p. 6078.
4. Mangano FG, Ghertasi Oskouei S, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018; 12(3): p. 174-182.
5. Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A.* 2017; 105(7): p. 2075-2089.
6. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007; 119(Suppl 2): p. S150-S162.
7. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): p. 1032-1045.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021; 18(3): p. e1003583.
9. Kim JY, Choi H, Park JH, Jung HD, Jung YS. Effects of anti-resorptive drugs on implant survival and peri-implantitis in patients with existing osseointegrated dental implants: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2020; 31(9): p. 1749-1758.
10. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw triggered by dental implants: a series of 15 cases. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020; 121(1): p. 40-48.
11. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58(7): p. 771-776.
12. Rawal YS, Hilal G. Osteonecrosis and spontaneous exfoliation of dental implants associated with oral bisphosphonate therapy: a case report. *Aust Dent J.* 2020; 65(1): p. 100-103.

13. Youn J. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in a patient with multiple myeloma: a case report. *J Dent Implant Res.* 2020; 39(4).
14. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021; 7(1): p. 47.
15. Sher J. Dental implant placement in patients with a history of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2021; 47(3).
16. Seki K. Medication-related osteonecrosis of the jaw induced by peri-implantitis in a patient treated with bisphosphonate and denosumab: a case report. *J Dent Sci.* 2021; 16(4).
17. Ottesen C. Dental implant rehabilitation in a patient with cancer receiving high-dose denosumab and a history of MRONJ: a case report. *Clin Exp Dent Res.* 2022; 8(5).
18. Al-Nawas B. ITI consensus on peri-implant maintenance and antiresorptive medication. ITI Consensus Report. 2023.
19. Jung J. Agents affecting bone homeostasis and dental implant failure. 2023.
20. Rebelo M. Bisphosphonates and dental implant failure. 2023.
21. Ting M, Huynh BH, Woldu HG, Gamal I, Suzuki JB. Clinical impact on dental implant survival in patients taking antiresorptive medications: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Implantol.* 2023; 49(6): p. 599-615.
22. Lee C, Huang H, Chen M. Systematic review on antiresorptive drugs and dental implants. *Int J Implant Dent.* 2023; 9(1).
23. Andersen SWM. Outcome of healing after dental implant placement in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication. 2023.
24. Li JTW, Leung YY. Effect of antiresorptive drugs on osseointegrated dental implants: a systematic review. *J Clin Med.* 2024; 13(7): p. 2091.
25. Pishan B, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Dental implant failure in post-menopausal women on oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Implantol.* 2024; 50(3): p. 288-295.
26. Cho Y. Peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw associated with denosumab and chronic corticosteroid therapy: a case report. 2024.
27. Son J. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a retrospective study on onset timing and causes. *J Dent Implant Res.* 2024; 43(4).

28. Hjortholt CO, Andersen SWM, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Dental implant treatment in patients with cancer on high-dose antiresorptive medication: a prospective feasibility study with 2 years follow-up. *Clin Oral Implants Res.* 2024; 35(1): p. 63-76.
29. Crupi A, Lanzetti J, Todaro D, Pera F, Erovnig FM. Dental implant survival and risk of medication-related osteonecrosis in the jaws in patients undergoing antiresorptive therapy: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(8): p. 3618.
30. Mirza R. Antiresorptive therapy, dental implant failure and MRONJ in osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2025; 31(9).
31. Lin L, Ren Y, Wang X, Yao Q. Effects of bisphosphonates and denosumab on dental implant failure, marginal bone loss and medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2025; 31(10): p. 2835-2847.
32. Jung J. Antiresorptive therapy and dental implant failure. 2025.
33. Kim DY. Prosthetic factors associated with peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw. 2025.
34. Mertens C. Dental implants in medically compromised patients treated with antiresorptive therapy or radiotherapy. 2025.
35. Andersen SWM. Medication-related osteonecrosis of the jaws in patients receiving antiresorptive treatment and dental implants. 2025.
36. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw..
37. Pereira Santos S. Denosumab, osteoporosis and dental implants: risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. 2026.
38. Yan Z, Zhu Y, Zhang Z, Wang Y, Sun Y. Implant survival in patients using oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2022; 24: p. 513-523.
39. Ichikawa T, Sasaki H, Takahashi K, Nakamura S. Osteonecrosis of the jaw related to dental implants in patients receiving antiresorptive therapy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 79(8).
40. Aguirre-Zorzano L, Estefania-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Dental implant failures in patients under bisphosphonate therapy: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(4).
41. Silva LB. Bisphosphonate-related osteonecrosis associated with dental implants. 2023.
42. González-Serrano J. Risk factors influencing dental implant survival. 2021.

43. de Freitas NR. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication. 2023.
44. Méndez Xicoténcatl G, Gómez Flores M. Niveles bajos de vitamina D y su efecto en la osteointegración: revisión sistemática. *Rev Odontol Mex.* 2020; 24(3).
45. Kim JH. Effects of bisphosphonates on bone healing around implants. 2021.
46. Abtahi J. Dental implant success in osteoporotic patients. 2020.
47. Santos P, Ribeiro GH, Martins MAT. Medication-related osteonecrosis and implant therapy: current evidence and clinical recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2024; 137(2).
48. Lee CY, Huang HL, Chen MY. Systematic review on antiresorptive drugs and dental implants. *Int J Implant Dent.* 2023; 9(1).
49. Park EJ, Kim YJ, Lee SH. Influence of bisphosphonates on implant osseointegration and peri-implant bone healing. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(7).
50. Garcia-Martinez A, Perez-Lopez D, Gomez-Moreno G. Clinical outcomes of dental implants in patients using bisphosphonates: a retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2024; 26(1).