

Riesgos y complicaciones clínicas asociadas con los injertos de origen bovino.

The long-term risks and complications of bovine-derived xenografts.

Ángel Emmanuel Rodríguez,* Hessam Nowzari‡

RESUMEN

La frecuencia de las cirugías relacionadas con implantes dentales que involucran procedimientos de aumento de tejido blando y hueso han aumentado significativamente. Los sustitutos óseos derivados de bovinos han sido, por mucho, los xenoinjertos más utilizados en odontología. Aunque la literatura está repleta de estudios clínicos a favor de los materiales de injerto derivados de bovinos, los estudios que reportan los riesgos y las complicaciones clínicas son escasos. La impresión clínica y la preocupación por la seguridad del paciente llevaron al informe que hemos proporcionado. El objetivo de esta presentación de una serie de casos es crear conciencia sobre los riesgos a largo plazo y las complicaciones clínicas tardías de los materiales de injerto derivados de bovinos. Los pacientes fueron referidos a un consultorio privado debido a complicaciones asociadas con los procedimientos de injerto óseo. Reportamos los datos demográficos, hallazgos médicos y dentales significativos. Las complicaciones incluyeron: sinusitis y patologías del hueso maxilar, desplazamiento de los materiales del injerto, falla del implante, reacción de cuerpo extraño, encapsulación del material, inflamación crónica, fenestraciones de tejidos blandos y quistes asociados. Los materiales de injerto derivados de bovino no fueron biodegradables. La preocupación de los autores es que la morbilidad del paciente puede no reducirse con los xenoinjertos, debido a los riesgos inherentes y a las complicaciones asociadas. La resolución de las lesiones y los síntomas asociados se logró después de la eliminación/remoción de los materiales del injerto óseo. La extracción quirúrgica de los materiales de xenoinjerto puede requerir habilidades clínicas avanzadas, debido a las diferentes configuraciones que los cirujanos pueden encontrar en las partículas no resorbidas y migradas. Los médicos que buscan proporcionar resultados funcionales y estéticos deben ser conscientes de las complicaciones de los materiales de injerto derivados de bovinos. La seguridad a largo plazo de los xenoinjertos y su posible asociación con la transmisión de enfermedades son preocupaciones válidas.

Palabras clave: Trasplante de hueso, xenoinjerto, sustitutos de hueso bovino anorgánicos, injerto derivado de bovino, implante dental, seno maxilar, complicaciones.

ABSTRACT

The frequency of dental implant related surgeries that involve soft and bone augmentation procedures has increased significantly. Bovine-derived substitutes have been by far the most commonly used xenografts in dentistry. Albeit literature is replete with clinical studies in favor of bovine-derived graft materials, bibliographical data reporting on risks and clinical complications is scarce. Clinical impression and concern for patients' safety led to the report we have provided. The aim of the present case series was to raise awareness on the long-term risks and late clinical complications of bovine-derived graft materials. Patients were referred to a private practice due to bone augmentation complications. Demographics, significant medical and dental findings are reported. The present report was conceived with the safety of patients in mind. Complications included sinus and maxillary bone pathoses, displacement of the graft materials, oro-antral and oro-nasal communications, paresthesia, implant failure, foreign body reactions, encapsulation, chronic inflammation, soft tissue fenestrations and associated cyst. Bovine-derived graft materials were not biodegradable. Resolution of the associated lesions and symptoms was achieved after the removal of the bone graft materials. Clinicians seeking to provide functional and esthetic outcomes should be aware of the complications of the bovine-derived graft materials. The long-term safety of xenografts and their potential association with disease are valid concerns.

Keywords: Bone transplantation, xenograft, anorganic bovine bone substitutes, bovine-derived graft, dental implant, maxillary sinus, complications.

* DDS, MSD.

‡ DDS, PhD, practica privada.

Recibido: 03 Marzo 2020. Aceptado para publicación: 23 Marzo 2020.



INTRODUCCIÓN

La estética es una parte inseparable del tratamiento odontológico actual; sin embargo, la consistencia de los resultados, la fiabilidad de las modalidades de tratamiento y el pronóstico a largo plazo requieren enfoques científicos para los procedimientos terapéuticos. La solución dental óptima reconoce el bienestar del paciente a largo plazo.¹ Toda la planificación del tratamiento debe tener una base científica probada para predecir lo que le espera al paciente en los próximos años.

La frecuencia de las cirugías relacionadas con implantes dentales que involucran procedimientos quirúrgicos de aumento de tejido blando y hueso ha aumentado significativamente.² Los sustitutos derivados de bovinos son, por mucho, el xenoinjerto más utilizado en odontología.³⁻⁵ Sin embargo, los artículos que informan sobre las complicaciones clínicas son escasos y la seguridad a largo plazo de estos injertos son rara vez abordados en la literatura dental: el riesgo de encefalopatía espongiiforme bovina. Las complicaciones informadas han incluido: sinusitis aguda y crónica, bola fúngica sinusal, desplazamiento del material, reacciones inmunes, inflamación crónica, reacción de cuerpo extraño⁶⁻¹⁰ y el riesgo de transmisión de enfermedades (la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).^{11,12}

La literatura dental está repleta de estudios clínicos a favor del hueso bovino anorgánico como material de injerto. Sin embargo, una evaluación minuciosa de los artículos publicados a favor de los materiales de injerto derivados de bovinos revela una amplia variación en los diseños de los estudios, creando condiciones para conclusiones erróneas derivadas de los métodos utilizados.¹¹ Recientemente, Kim y colegas concluyeron que el largo periodo de latencia hasta la manifestación de la enfermedad (uno a más de 50 años) en pacientes infectados con xenoinjertos proporciona un marco para discutir los posibles riesgos a largo plazo de los xenoinjertos.¹²

El propósito de esta serie de casos presentados es crear conciencia sobre los riesgos a largo plazo y las complicaciones tardías de los xenoinjertos derivados de bovinos. La preocupación por los pacientes injertados llevó al informe que hemos proporcionado. Sin anticipar posibles riesgos/fracasos, cualquier éxito inmediato se limita a la satisfacción inicial e ignora el resultado problemático que aún está por ocurrir.

REPORTE DE CASOS

Todos los pacientes recibieron un consentimiento informado por escrito y documentos HIPAA (*Health Insurance*

Portability and Accountability Act). Se ha excluido la identidad de los pacientes y los proveedores médicos. La aprobación ética primaria fue obtenida por la autoridad local competente. Los pacientes fueron referidos a un consultorio privado debido a complicaciones relacionadas con procedimientos quirúrgicos de aumento óseo. Informamos los hallazgos demográficos, médicos y dentales significativos de los pacientes. Las siguientes descripciones son los resúmenes de los pacientes afectados.

Caso 1

La paciente 1 fue una mujer de 60 años sin antecedentes médicos significativos. Aproximadamente dos años antes de su visita el sitio de extracción del incisivo lateral izquierdo fue xenoinjertado. La evaluación clínica reveló inflamación localizada de tejidos blandos asociada con edema y dolor. A la palpación se pudo detectar una masa móvil. La exposición quirúrgica reveló una masa de partículas de xenoinjerto encapsulada que se retiró. El tratamiento consistió en aumento óseo autólogo e injerto de tejidos blandos de origen autólogo (*Figura 1*).

Caso 2

La paciente 2 era una mujer de 52 años sin antecedentes médicos significativos. El maxilar desdentado completo fue restaurado con nueve implantes dentales subsecuente a los procedimientos de aumento óseo. Cinco años después de lo que se consideró un tratamiento exitoso, se detectó edema facial que se asoció con dolor e incomodidad, migración de las partículas de hueso bovino y enfermedad periimplantar. Después de la remoción de las partículas de hueso bovino se disminuyó el dolor y el edema. Posteriormente, se retiraron los implantes (*Figura 2*).

Caso 3

El paciente 3 era un hombre de 59 años con antecedentes médicos de angina *pectoris*, hipercolesterolemia, estenosis de la válvula aórtica y enfermedad periodontal. Los medicamentos incluyeron rosuvastatina de calcio (tableta de 40 mg, una vez al día), nitroglicerina (0.4 mg, sublingual), ticagrelor (90 mg, dos veces al día), ácido acetilsalicílico (81 mg, una vez cada dos días) y coenzima Q10 (300 mg al día). Siete años después del injerto bovino en el seno maxilar, el desplazamiento de las partículas del injerto se asoció con patologías del seno y del hueso maxilar. Después de la eliminación quirúrgica de las partículas de hueso bovino se repararon los defectos óseos utilizando

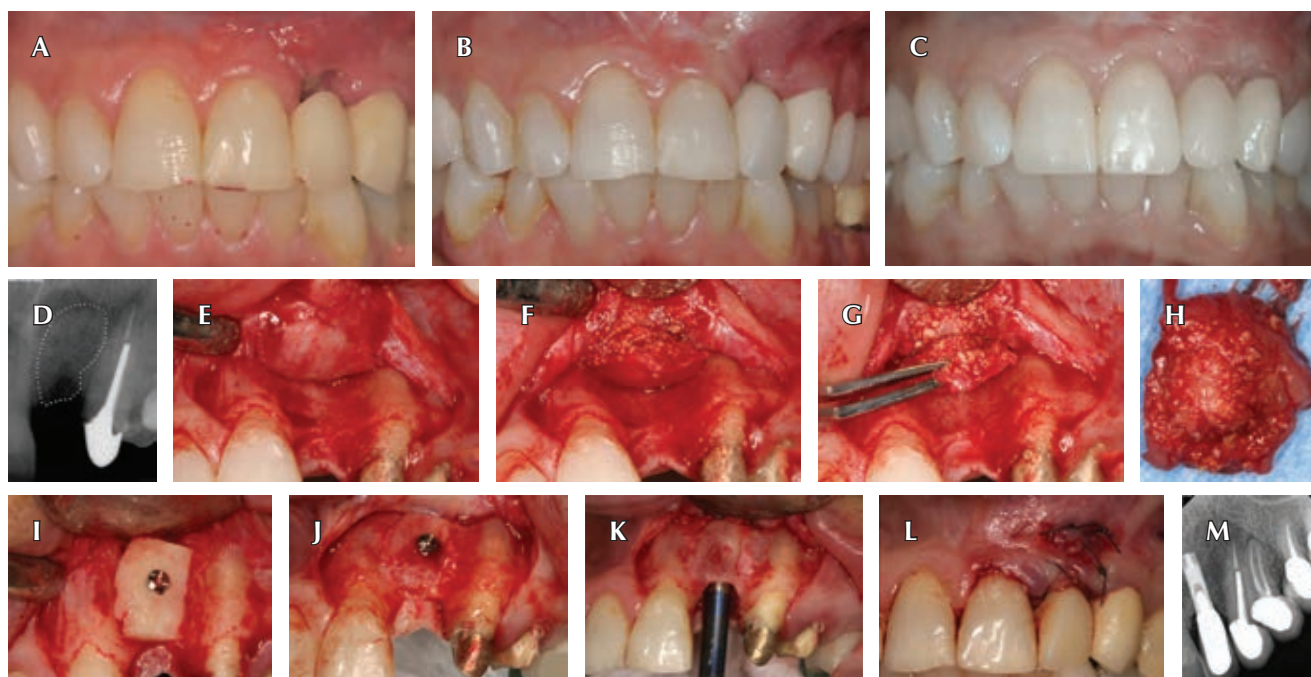


Figura 1: A-C) Fotografía clínica desde el inicio hasta el resultado final. A) Observe la inflamación crónica, el edema y la fenestración gingival causadas por partículas óseas derivadas de bovinos al inicio del estudio. C) Resolución de la fenestración gingival y la inflamación crónica después de la eliminación de biomateriales derivados de bovinos. D) Radiografía periapical. E-H) Eliminación quirúrgica de los biomateriales derivados de bovino encapsulados. I) Cirugía del injerto de bloqueo óseo autógeno. J-K) Colocación del implante. L) Injerto autógeno de tejido conectivo. M) Radiografía periapical a los cinco años de seguimiento.

hueso autógeno. Los exámenes histopatológicos revelaron segmentos de tejido fibroso y de granulación que contenían infiltrados mixtos de células inflamatorias crónicas compuestas de linfocitos y células plasmáticas. Ocasionalmente también se observaron macrófagos. Se observaron fragmentos de epitelio delgado de tipo quístico. La periferia de las paredes del quiste estaba comprimida y bien hialinizada. Se detectaron grandes colecciones de restos necróticos amorfos rosados que contenían hendiduras de colesterol. No se encontró ningún microorganismo específico. No se observó evidencia de malignidad en las secciones estudiadas del quiste (Figura 3).

Caso 4

El paciente 4 era un hombre de 87 años con antecedentes médicos de hipertensión, hipercolesterolemia, osteoartritis, asma y periodontitis. Los medicamentos incluyeron ácido acetilsalicílico (81 mg, una vez cada dos días), pravastatina sódica, balsalazida, valsartán y alopurinol. El otorrinolaringólogo del paciente lo diagnosticó con

sinusitis del maxilar izquierdo asociada al hueso bovino, 13 años después de la elevación del seno. Se detectó el engrosamiento de la membrana del seno maxilar. La presencia de material mucoso había opacificado el 80% del seno. La fosa nasal izquierda, incluido el meato medio izquierdo, también se vieron afectados y diagnosticados con inflamación/rinitis. Las áreas de la unidad osteomeatal derecha estaban despejadas. La remoción quirúrgica de las partículas de hueso bovino del seno maxilar se realizó y resultó en una mejora significativa (Figura 4).

Caso 5

La paciente 5 era una mujer de 31 años sin antecedentes médicos. Tres años antes de su visita el incisivo lateral derecho superior fue injertado con materiales óseos de origen bovino, seguido de la colocación del implante. La migración de las partículas óseas se asoció con la fenestración de tejidos blandos adyacente a un periodonto intacto vecino. En particular, se observó el cambio de color y la textura de los tejidos blandos asociados con el

hueso bovino encapsulado. Se eliminaron las partículas de hueso bovino y se insertaron injertos de tejido conectivo autólogo. La fenestración gingival se resolvió y se logró un resultado estético (Figura 5).

DISCUSIÓN

La seguridad a largo plazo de los xenoinjertos y su posible asociación con la transmisión de enfermedades son preocupaciones válidas. La escasa literatura sobre com-

plicaciones no significa que tales eventos sean inusuales. A menudo, los resultados «negativos» no se publican. Ignorar los resultados «negativos» es preocupante, ya que sesga la literatura científica. Los datos «negativos» pueden ser estadísticamente más confiables que los datos positivos.¹³ Sin embargo, independientemente de ser «positivo» o «negativo», la publicación de resultados interesantes crearía un campo científico más imparcial.¹⁴ El presente informe fue concebido teniendo en cuenta la seguridad de los pacientes.

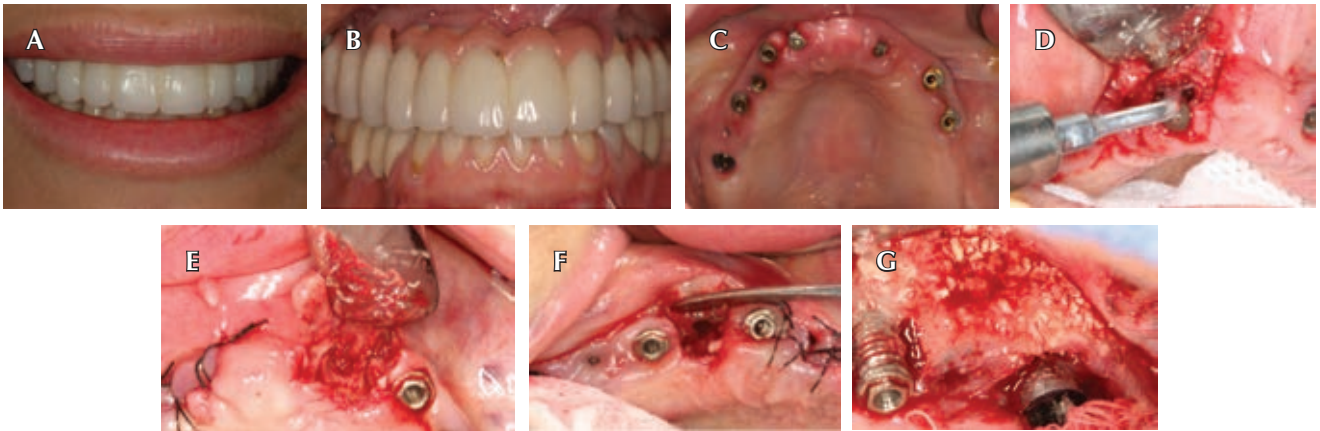


Figura 2: A-C) Sonrisa, fotos frontales y oclusales. D-F) Extracción quirúrgica de biomateriales óseos derivados de bovino. G) Partículas óseas derivadas de bovino no reabsorbidas.

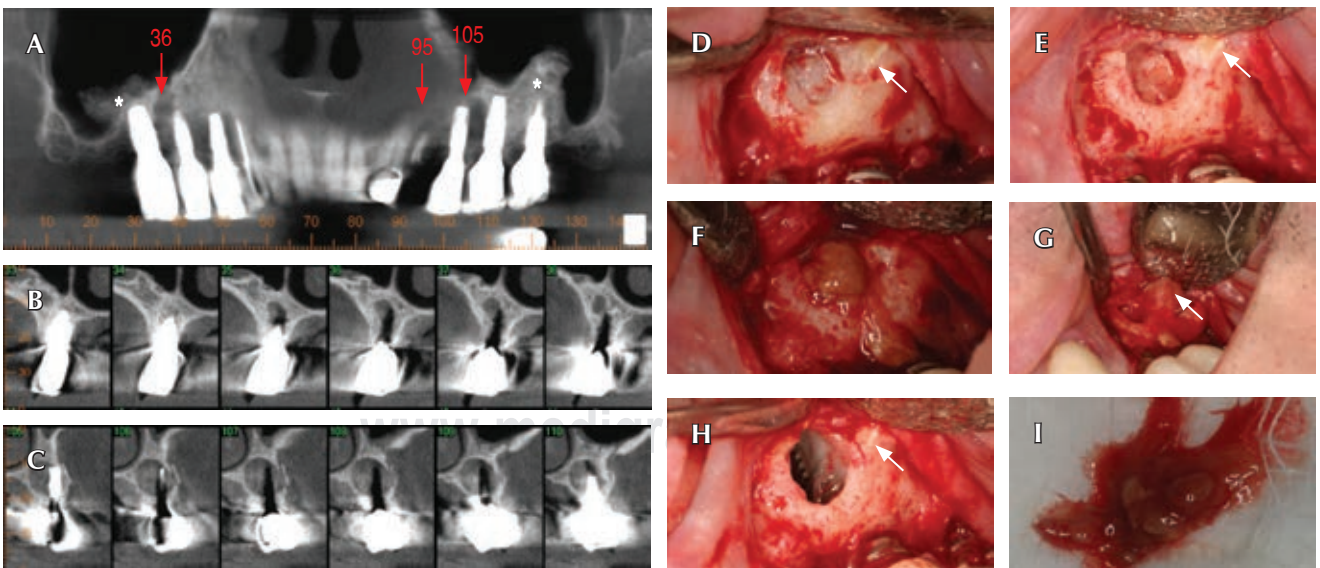


Figura 3: A-C) Se puede observar la dispersión de las partículas. D-I) Extracción quirúrgica de xenoinjertos derivados de bovinos (flecha) y quiste asociado. * La evaluación radiográfica de las lesiones quísticas asociadas con partículas de hueso bovino.

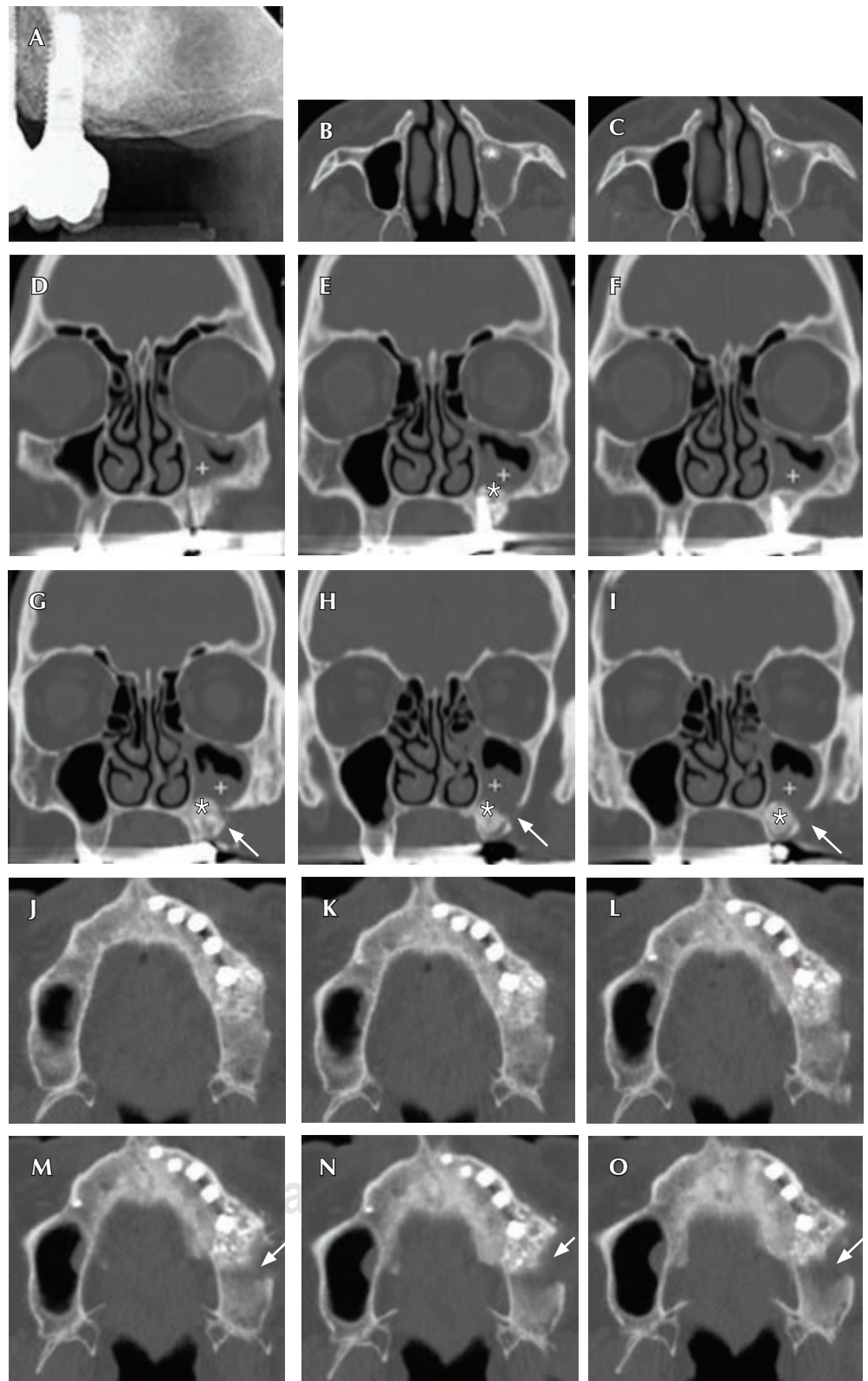


Figura 4:

A) Radiografía periapical de lo que se consideró un levantamiento sinusal exitoso. **B-C)** Vista del biomaterial derivado de bovino de las secciones transversales de la tomografía computarizada. **D-I)** Secciones frontales de tomografía computarizada. **J-O)** Secciones transversales de la tomografía computarizada. + Observe la opacificación del seno maxilar izquierdo. * Tenga en cuenta la ventana de acceso sin cicatrizar previamente realizada para el procedimiento de elevación de seno (flecha) y las partículas del xenoinjerto derivadas de bovino dispersas.

Nuestra principal preocupación fueron las complicaciones tardías que se extendieron desde los dos a los 13 años después de lo que se consideró un resultado exitoso del tratamiento. Los efectos adversos en este informe de la serie de casos incluyeron patologías de los senos paranasales y maxilares, desplazamiento de los materiales del injerto, comunicaciones oroantrales, falla del implante, reacción a cuerpo extraño, encapsulación, inflamación crónica, fenestraciones de tejidos blandos y quistes asociados. El xenoinjerto de hueso bovino no es biodegradable. Mordenfeld y colaboradores proporcionaron evidencia de partículas de hueso bovino desproteínizado no biodegradado después de 10 años.¹⁵ Más adelante, este mismo autor y sus colegas detectaron partículas de hueso bovino desproteínizado que no mostraban cambios de tamaño significativos a los 11 años.¹⁶ Ayna y su equipo mostraron

la presencia de partículas residuales de hueso bovino en humanos después de 14 años.¹⁷ Además, Traini y su grupo reportaron partículas residuales de hueso bovino anorgánico después de 20 años en una evaluación clínica y biológica en humanos.¹⁸ De acuerdo con nuestras observaciones, también se han informado reacciones de cuerpos extraños al hueso bovino anorgánico.⁸ Histológicamente, las partículas de hueso bovino se han asociado íntimamente con células gigantes multinucleadas junto con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.⁸ La serie de casos consecutivos presentada evidenció la encapsulación del material, los signos clínicos y las reacciones propias de las reacciones de cuerpos extraños. La preocupación de los autores es que la morbilidad del paciente no se puede reducir con xenoinjertos, debido a los riesgos inherentes y a las complicaciones asociadas.



Figura 5: A-D) Fotografías clínicas y radiografía periapical al inicio de la odontología inadecuada. C) Obsérvese la fenestración gingival asociada con biomateriales derivados de bovinos. E) Extracción quirúrgica de partículas óseas derivadas de bovinos e inserción de injerto de tejido conectivo. F) Fotografía del resultado estético alcanzado y resolución de la fenestración gingival. G) Radiografía periapical a los 10 años de seguimiento. H-I) Resultados finales.

Aunque los médicos han interpretado positivamente la actividad osteoclástica alrededor de las partículas de hueso bovino,^{19,20} también puede ser motivo de preocupación para la seguridad de los pacientes. Los osteoclastos son las únicas células capaces de degradar la matriz ósea por resorción, un proceso requerido para la morfogénesis ósea durante el desarrollo y la reparación continua del esqueleto (remodelación ósea).^{21,22} La adhesión especializada, única de los osteoclastos, a la matriz ósea es facilitada por receptores de integrina como la osteopontina.²³ La detección de osteoclastos en contacto con las partículas de hueso bovino y/o aloinjertos²⁴ podría indicar la presencia de proteínas en la superficie de las partículas del injerto «desproteinizadas». Estudios han demostrado la presencia de proteínas en xenoinjertos de hueso bovino «anorgánicos» como el factor de crecimiento β , la proteína morfogenética ósea y colágenas.²⁵⁻²⁷ Las interacciones de las proteínas residuales dentro de las partículas de hueso bovino y los receptores de las células huésped podrían provocar reacciones inmunes agudas y crónicas, así como la transmisión de las enfermedades. Estos hallazgos plantean dudas sobre la capacidad de los fabricantes para obtener hueso bovino anorgánico consistentemente. La inactivación de priones por procesos de fabricación de hueso bovino anorgánico aún no se ha probado.^{11,12} La encefalopatía ósea bovina es un tipo de las encefalopatías espongiiformes transmisibles causadas por proteínas priónicas. Los priones son bien conocidos por su resistencia a los métodos convencionales de descontaminación química y física,^{28,29} y el tratamiento térmico utilizado para la preparación de material de hueso bovino anorgánico (300 °C para Bio-Oss®, 1,100 °C para PepGen P-15®) no ha demostrado la inactivación del prion.¹² La inflamación crónica del tejido blando asociado con el hueso bovino se evidenció en el presente informe. Los procesos inflamatorios se resolvieron después de la eliminación de los materiales de hueso bovino. La plausibilidad de los sustitutos óseos derivados de bovinos en la producción de reacciones inmunes y la transmisión de enfermedades está presente.

La sinusitis, la dispersión de los materiales o las dehiscencias postquirúrgicas no son inusuales cuando se realiza xenoinjertos bovinos.³⁰ Chirila y su equipo de investigación informaron una incidencia de 4.3% de sinusitis maxilar aguda en pacientes sometidos a elevación de seno con el uso de una combinación de xenoinjerto (Cerabona, biomateriales de Botiss GmbH, Gerlingen, Alemania o Gen-Os, Osteobiol, Tecness Dental, Torino, Italia) y hueso autólogo. Los signos clínicos fueron dolor de cabeza, dolor locorregional, cacosmia, inflamación

de la mucosa bucal oral y rinorrea o secreción nasal unilateral.³¹ La sinusitis crónica y los síntomas relacionados (drenaje nasal mucopurulento, dolor y/o presión facial, congestión nasal y mal olor) han demostrado ser desarrollados por pacientes después de la colocación del implante y la elevación del seno.³² Curiosamente, Scolozzi y colaboradores demostraron una asociación entre el sustituto del hueso bovino desproteinado (Bio-Oss) y el desarrollo de bola fúngica sinusal. La bola fúngica sinusal representa la forma más común de infección por hongos en los senos paranasales y se encuentra en 28.5% de los pacientes que sufren de sinusitis maxilar crónica. El agente causal frecuente es *Aspergillus fumigatus*. Los 13 casos con bola fúngica sinusal habían recibido hueso bovino anorgánico. Esta forma de sinusitis generalmente afecta a adultos sanos.⁹ De manera similar al presente informe, la resolución o la mejora de los síntomas se logró mediante la eliminación del material de injerto óseo.

Sivolella y colegas³³ y McCrea³⁴ han informado un total de tres casos de quistes asociados con implantes dentales. Los casos reportados desarrollaron lesiones quísticas del conducto nasopalatino.^{33,34} Las lesiones quísticas asociadas con partículas de hueso bovino no se han informado en la literatura dental. En el presente trabajo identificamos un quiste asociado a hueso bovino siete años después del injerto. La periferia de la pared del quiste estaba bien hialinizada con restos necróticos amorfos.

Los trasplantes autólogos fueron el tratamiento de elección para pacientes que requirieron reconstrucción quirúrgica de los tejidos después de la extracción de los materiales de xenoinjerto. Las áreas de tejido donante intraoral blando y duro comparten similitudes biológicas, bioquímicas y embriológicas con los sitios receptores intraorales que mejoran la vascularización e incorporación del trasplante. Además, los trasplantes de origen autólogo tienen un periodo de curación e incorporación más corto en comparación con las alternativas. Aunque las cantidades pueden ser limitadas, los trasplantes autólogos siguieron siendo el estándar de oro para la restauración del volumen de los tejidos intraorales sin reacciones inmunes.^{35,36}

La odontología ha experimentado periodos de grandes emociones seguidas rápidamente por graves decepciones. Ioannidis y Trikalinos proporcionaron evidencia de que estos eventos paradójicos son, en parte, el resultado de muchos equipos de investigación trabajando en el mismo campo y produciendo datos experimentales masivos.³⁷ Por lo tanto, cada equipo puede que dé prioridad difundiendo sus resultados «positivos» más impresionantes.

Con frecuencia, los médicos engañados por la abrumadora cantidad de resultados positivos utilizan conceptos y conclusiones vagas, no justificadas de manera clara, para desarrollar terapias con resultados decepcionantes a largo plazo. El término para describir este fenómeno de afirmaciones de investigación extrema y refutaciones extremadamente opuestas se conoce como «fenómeno de Proteus».³⁸ De modo que los resultados «negativos» son útiles y deben difundirse para el campo científico.³⁹ Los resultados estéticos inmediatos son un factor crucial que influye en la odontología, sin lugar a dudas de interés para los médicos y los pacientes. No obstante, en la investigación y en la ciencia se trata de revisar el conocimiento aceptado, expresar dudas y plantear nuevas preguntas para su consideración. Los odontólogos que buscan proporcionar resultados funcionales y estéticos deben ser conscientes de las complicaciones clínicas de los materiales del injerto derivado de bovinos. La extracción quirúrgica de los materiales de los xenoinjertos puede requerir altas habilidades clínicas, debido a las diferentes configuraciones que los médicos pueden encontrar de las partículas no resorbidas y migradas.

CONCLUSIONES

La seguridad a largo plazo de los xenoinjertos y su posible asociación con la enfermedad son preocupaciones válidas. El xenoinjerto de hueso bovino no es biodegradable. Las complicaciones en la presente serie de casos incluyeron patologías del seno y del hueso maxilar, desplazamiento de los materiales del injerto, falla del implante, reacciones a cuerpos extraños, encapsulación, inflamación crónica, fenestraciones de tejidos blandos y quistes asociados. La resolución o la mejora de las lesiones asociadas se logró mediante la eliminación de los materiales de injerto óseo. Se necesitan evaluaciones clínicas a largo plazo para identificar las complicaciones biológicas de los xenoinjertos que se utilizan ampliamente en odontología.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Schincaglia GP, Nowzari H. Surgical treatment planning for the single-unit implant in aesthetic areas. *Periodontol* 2000. 2001; 27: 162-182.
- Cha HS, Kim JW, Hwang JH, Ahn KM. Frequency of bone graft in implant surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016; 38: 19.
- Schlegel AK. Bio-Oss bone replacement material. Long-term results with Bio-Oss bone replacement material. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 1996; 106: 141-149.
- Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1997; 8: 117-124.
- Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science? to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014; 25: 2445-2461.
- Lutz R, Berger-Fink S, Stockmann P, Neukam FW, Schlegel KA. Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. A bovine-derived xenograft-A 5-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 26: 644-648.
- Cannizzaro G, Felice P, Leone M, Viola P, Esposito M. Early loading of implants in the atrophic posterior maxilla: lateral sinus lift with autogenous bone and Bio-Oss versus crestal mini sinus lift and 8-mm hydroxyapatite-coated implants. A randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2009; 2: 25-38.
- Bannister SR, Powell CA. Foreign body reaction to anorganic bovine bone and autogenous bone with platelet-rich plasma in guided bone regeneration. *J Periodontol*. 2008; 79: 1116-1120.
- Scolozzi P, Perez A, Verdeja R, Courvoisier DS, Lombardi T. Association between maxillary sinus fungus ball and sinus bone grafting with deproteinized bovine bone substitutes: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 121: e143-e147.
- Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23: 263-273.
- Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013; 15: 645-653.
- Kim Y, Rodríguez AE, Nowzari H. The risk of prion infection through bovine grafting materials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016; 18: 1095-1102.
- The Economist. Unreliable Research: Trouble at the lab. The Economist Group Limited; 2013. [Last accessed on 2018 Oct 10] Available from: <https://www.economist.com/briefing/2013/10/18/trouble-at-the-lab>.
- Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005; 2: e124.
- Mordenfeld A, Albrektsson T, Hallman M. A 10-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with an 80:20 mixture of deproteinized bovine bone and autogenous bone. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014; 16: 435-446.
- Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21: 961-970.
- Ayna M, Açil Y, Gulsels A. Fate of a bovine derived xenograft in maxillary sinus floor elevation after 14 years: histologic and radiologic analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015; 35: 541-547.
- Traini T, Piattelli A, Caputi S, Degidi M, Mangano C, Scarano A et al. Regeneration of human bone using different bone substitute biomaterials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015; 17: 150-162.
- Galindo-Moreno P, Hernández-Cortés P, Mesa F, Carranza N, Juodzbaly G, Aguilar M et al. Slow resorption of anorganic bovine bone by osteoclasts in maxillary sinus augmentation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013; 15: 858-866.
- Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus? Augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14: 835-840.

21. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000; 289: 1504-1508.
22. Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: More than 'bone eaters'. *Trends Mol Med*. 2014; 20: 449-459.
23. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. 2007; 170: 427-435.
24. Brugnami F, Then PR, Moroi H, Kabani S, Leone CW. GBR inhuman extraction sockets and ridge defects prior to implant placement: clinical results and histologic evidence of osteoblastic and osteoclastic activities in DFDBA. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1999; 19: 259-267.
25. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, Cochran DL, Mellonig JT, Lohmann CH et al. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol*. 2000; 71: 1258-1269.
26. Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterization of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*. 2004; 25: 987-994.
27. Murugan R, Panduranga-Rao K, Sampath-Kumar TS. Heat-deproteinated xenogeneic bone from slaughterhouse waste: physico-chemical properties. *Bull Mater Sci*. 2003; 26: 523-528.
28. Brown P. BSE and transmission through blood. *Lancet*. 2000; 356: 955-956.
29. Lee J, Kim SY, Hwang KJ, Ju YR, Woo HJ. Prion diseases as transmissible zoonotic diseases. *Osong Public Health Res Perspect*. 2013; 4: 57-66.
30. Bartols A, Kasprzyk S, Walther W, Korsch M. Lateral alveolar ridge augmentation with autogenous block grafts fixed at a distance versus resorbable poly-D-L-lactide foil fixed at a distance: a single-blind, randomized, controlled trial. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29: 843-854.
31. Chiril L, Rotaru C, Filipov I, Săndulescu M. Management of acute maxillary sinusitis after sinus bone grafting procedures with simultaneous dental implants placement – A retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 Suppl 1: 94.
32. Jiam NT, Goldberg AN, Murr AH, Pletcher SD. Surgical treatment of chronic rhinosinusitis after sinus lift. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31: 271-275.
33. Sivolella S, Valente M, Gasparini E, Stellini E. Nasopalatine duct cyst as a complication of dental implant placement: a case report. *Minerva Stomatol*. 2013; 62: 235-239.
34. McCreia SJ. Nasopalatine duct cyst, a delayed complication to successful dental implant placement: diagnosis and surgical management. *J Oral Implantol*. 2014; 40: 189-195.
35. D'Addona A, Nowzari H. Intramembranous autogenous osseous transplants in aesthetic treatment of alveolar atrophy. *Periodontol 2000*. 2001; 27: 148-161.
36. Palacci P, Nowzari H. Soft tissue enhancement around dental implants. *Periodontol 2000*. 2008; 47: 113-132.
37. Ioannidis JP, Trikalinos TA. Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 543-549.
38. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JP. Real-world evidence: how pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med*. 2018; 16: 49.
39. Rodríguez AE, Monzavi M, Yokoyama CL, Nowzari H. Zirconia dental implants: a clinical and radiographic evaluation. *J Esthet Restor Dent*. 2018; 30: 538-544.

Correspondencia:

Ángel Emmanuel Rodríguez, DDS, MSD

120 South Spalding Drive, Suite 201,

Beverly Hills, CA, 90212.

Teléfono: 310-990-6693

Fax: 310-274-1503

E-mail: angelrdzp@gmail.com