

EFICACIA DE LOS INJERTOS XENOGENICOS EN BLOQUE PARA LA REGENERACION ÓSEA HORIZONTAL DE LA CRESTA ÓSEA ALVEOLAR.

JUAN BOLLAIN, IÑAKI SUÁREZ, SERGIO MARTÍNEZ VILLA, ALBERTO ORTIZ-VIGÓN.

Juan Bollain. MSc, EFP. Máster en Periodoncia, Universidad Complutense de Madrid.

Iñaki Suárez. MSc, EFP. Máster en Periodoncia, Universidad Complutense de Madrid.

Sergio Martínez Villa. MSc, EFP. Máster en Periodoncia, Universidad Complutense de Madrid.

Alberto Ortiz-Vigón. EFP, PhD, MBA. Profesor invitado e investigador, máster de Periodoncia, Universidad Complutense de Madrid. ThinkingPerio Research. Práctica privada en Bilbao.

RESUMEN

A LA HORA DE REALIZAR UN TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES, es fundamental su colocación en una posición tridimensional adecuada para su posterior restauración, permitiendo así alcanzar el objetivo terapéutico planificado y una estabilidad a largo plazo.

Las atrofas óseas de la cresta alveolar van a condicionar dicha posición idónea de los mismos y por lo tanto será necesario corregirlas mediante procedimientos de aumento óseo, pudiendo ser de forma simultánea o diferida a la colocación de los implantes.

En aquellos estudios en los que se ha analizado el aumento óseo lateral junto a la colocación simultánea de implantes, la combinación de injertos óseos particulados con distintas membranas barrera ha venido siendo el tratamiento de elección por la mayoría de los clínicos. Por el contrario, en atrofas maxilares severas, en las cuales el abordaje de colocación de implantes es de forma diferida, los injertos autólogos en bloque han sido los más estudiados en la literatura científica. Pese a su tasa de éxito, estos últimos presentan ciertas limitaciones, como son: la elevada morbilidad, la cantidad disponible de injerto y el grado de reabsorción durante la cicatrización.

A día de hoy no existe una evidencia objetiva y precisa sobre cuál es el injerto óseo en bloque ideal en casos de atrofas severas del proceso alveolar. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es el de evaluar la eficacia clínica de los injertos xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de atrofas alveolares severas.

Correspondencia a:

Juan Bollain
juanbollainrodriguez@gmail.com



Juan Bollain



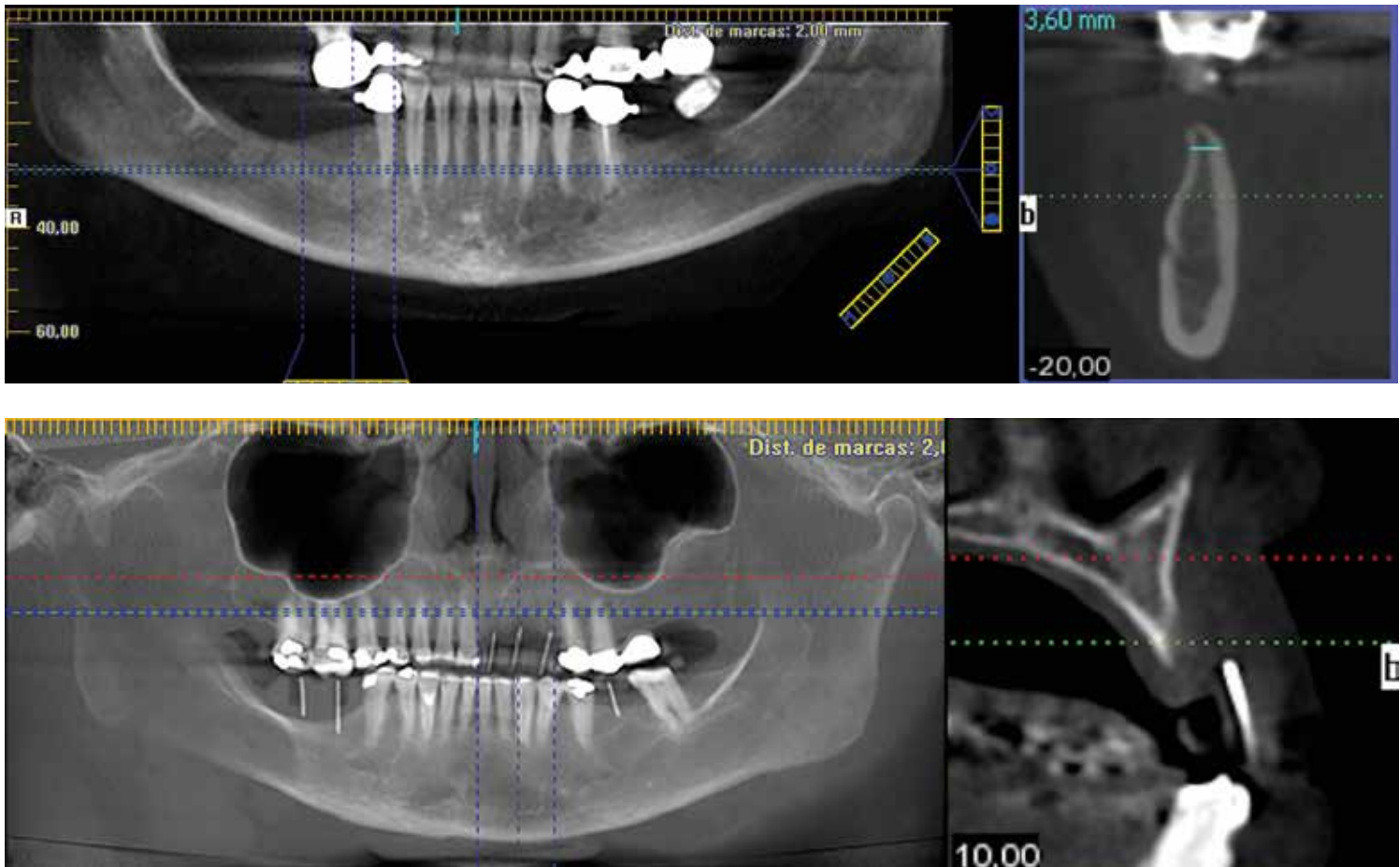
Iñaki Suárez



Sergio Martínez Villa



Alberto Ortiz-Vigón



Figuras 1 y 2.
Imágenes CBCT de la cresta alveolar atrófica anterior y posterior mandibular.

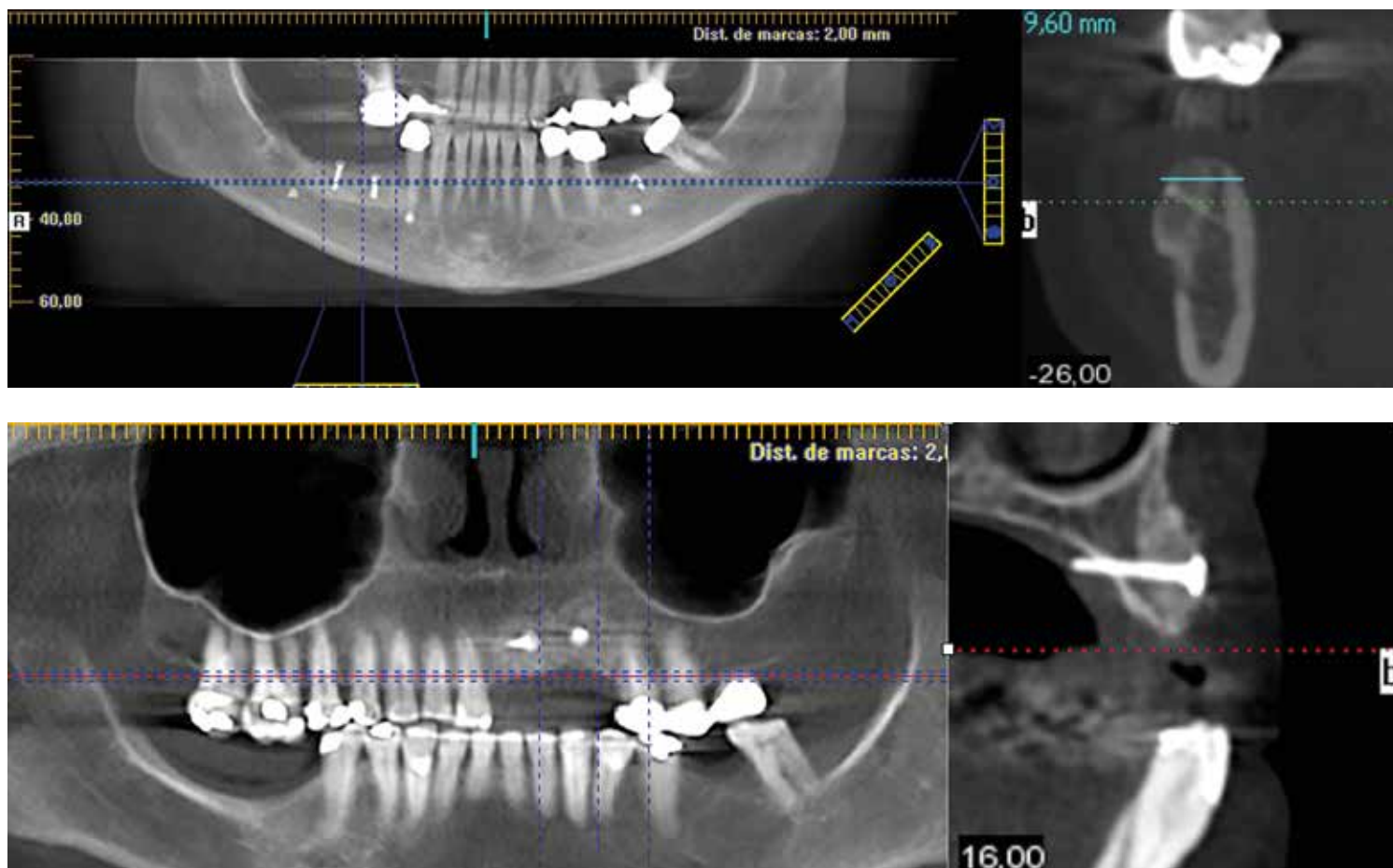
INTRODUCCIÓN

LA COLOCACIÓN DE IMPLANTES, en áreas con atrofia maxilar severa (Figuras 1 y 2), suponen en muchos casos un desafío incluso para los clínicos experimentados. Las alteraciones de la cresta ósea pueden variar en función de la región del maxilar afectada, siendo de vital importancia un minucioso estudio de las demandas funcionales y estéticas de cada paciente, para poder determinar el abordaje quirúrgico idóneo y el material regenerativo más adecuado.

La pérdida de volumen en el proceso alveolar es un fenómeno que tiene lugar tras la extracción de una pieza dental, siendo más acusada en la zona bucal del maxilar (Vittorini Orgeas y cols. 2013), y de en torno al 50 % de la anchura inicial de la cresta durante el primer año tras la extracción (Schropp y cols. 2003).

Esta reabsorción puede deberse a infecciones agudas o crónicas, traumatismos, patologías locales o sistémicas, presencia de una enfermedad periodontal avanzada, o como consecuencia de la merma de la función masticatoria (Sanz y Vignoletti 2015).

Con el objetivo de compensar esa pérdida tanto inicial como tardía que tiene lugar tras la extracción dental, se han estudiado a lo largo de los años diversas técnicas quirúrgicas y biomateriales que han demostrado resultados muy favorables y prometedores (Esposito y cols. 2009) (Figuras 3 y 4). Estas técnicas regenerativas han evolucionado tanto y tal es su éxito, que a día de hoy se obtienen tasas de supervivencia similares en implantes colocados sobre hueso prístino que sobre zonas regeneradas (Hammerle y cols. 2002; Naenni y cols. 2019).



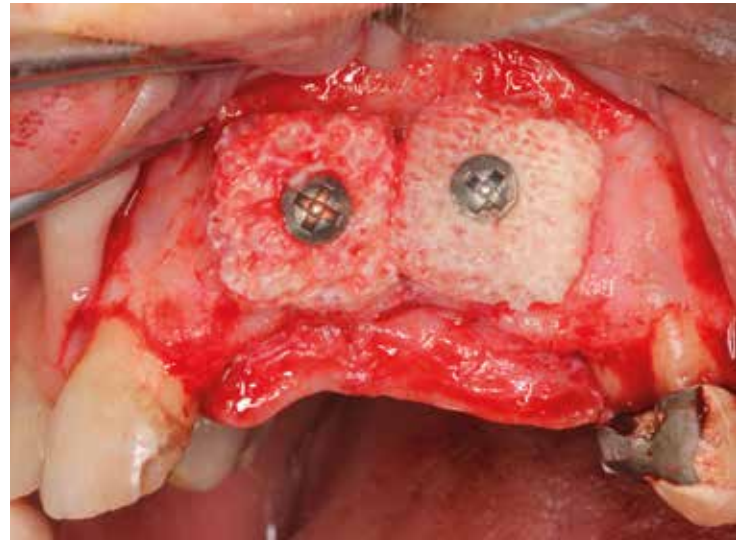
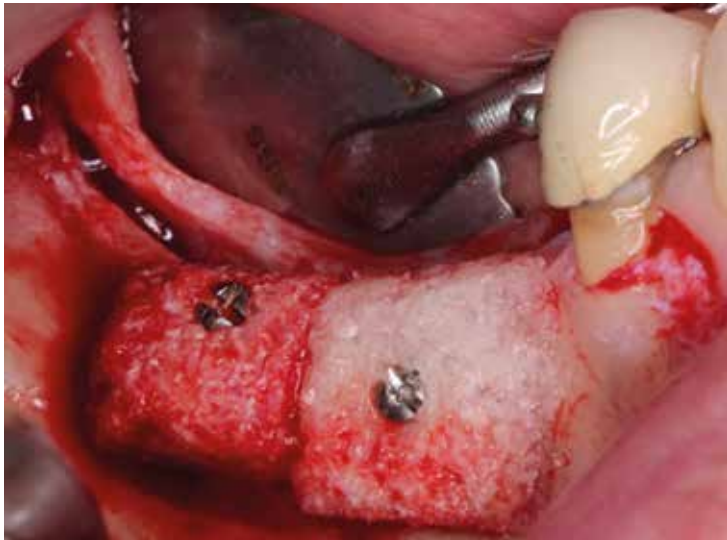
Figuras 3 y 4.

Imágenes CBCT 6 meses tras la regeneración ósea horizontal mediante injerto xenogénico equino en bloque.

Dentro de las estrategias terapéuticas posibles a la hora de afrontar procedimientos de aumento óseo, se puede considerar realizar la regeneración de forma simultánea a la colocación del implante o posponerla hasta disponer de suficiente volumen óseo para que la inserción sea segura y predecible. El análisis de los objetivos del paciente, la cantidad de hueso residual inicial y la anatomía del defecto óseo (Benic y Hammerle 2014) van a ser determinantes de cara a la elección del tipo de abordaje y secuencia de tratamiento más adecuada.

En aquellos casos en los que la reabsorción del proceso alveolar es tan severa que no permite realizar ambos procedimientos a la vez (clases IV y V de la clasificación de Benic y Hammerle), la utilización de los injertos en bloque ha demostrado ser la opción terapéutica que mejores resultados ha logrado (Sanz-Sánchez y cols. 2015; Naenni y cols. 2019). En la actualidad, se ha observado que los bloques óseos de origen autólogo combinados con membranas y xenoinjerto particulado (Naenni y cols. 2019) son la alternativa de tratamiento más utilizada para tratar estos casos, ya que reúnen excelentes propiedades biológicas y mecánicas (Chiapasco y Casentini 2018). Sin embargo, tienen ciertas limitaciones ya que implican una elevada morbilidad a la hora de la toma del injerto óseo (Cordaro y cols. 2011), presentan una cantidad y disponibilidad ósea limitada (Nkenke y cols. 2002), junto a una elevada tasa de reabsorción (Cordaro y cols. 2002).

Con el objetivo de poder superar dichas limitaciones y minimizar las complicaciones del que es considerado el *gold standard* en regeneración ósea, se ha propuesto y analizado en la literatura el comportamiento de numerosos materiales alternativos: aloinjertos, xenoinjertos y materiales aloplásticos (Aghaloo y Moy 2007; Chiapasco y Casentini 2018; Naenni y cols. 2019), sin existir a día de hoy un material y técnica quirúrgica ideal que haya demostrado una clara superioridad con respecto al resto.



Figuras 5 y 6.
Imágenes intraquirúrgicas de la fijación de bloques xenogénicos de origen equino en la cresta ósea atrófica.

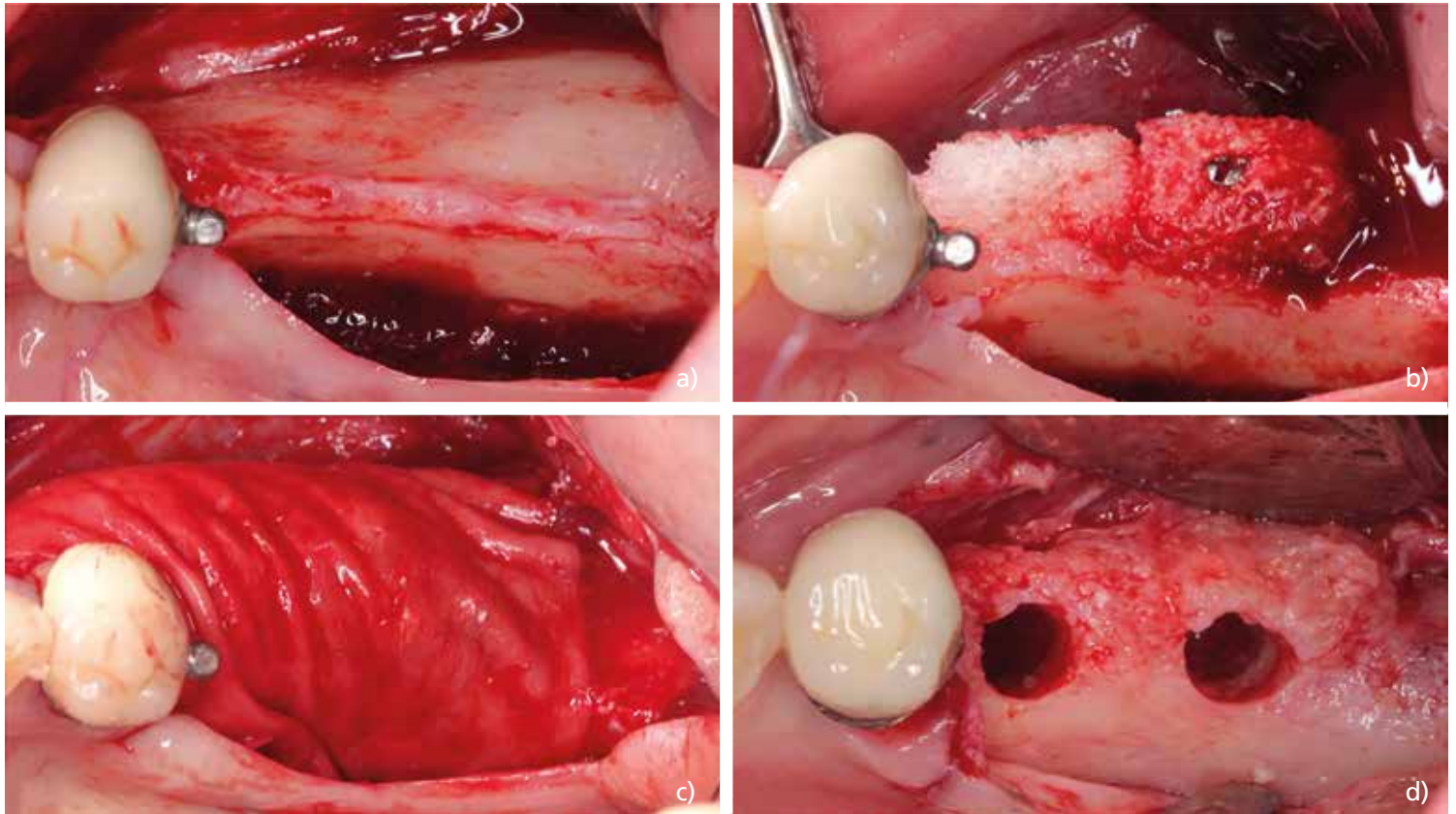


Figura 7.
Injerto xenogénico en bloque equino.

En lo que respecta a los xenoinjertos, son los sustitutos óseos más estudiados y utilizados hasta la fecha para la regeneración ósea dental (Titsinides y cols. 2019). Proviene de especies animales o minerales distintas a las del sujeto receptor (Hallman y Thor 2008), con propiedades que permiten la migración y diferenciación celular para la posterior formación de hueso en un lecho osteogénico adecuado (Nannmark y Sennerby 2008). La mayoría de estos injertos presentan una fácil disponibilidad y demostrada biocompatibilidad, siendo los derivados de origen bovino, porcino y equino los más utilizados (Oryan y cols. 2014; Titsinides y cols. 2019).

Los xenoinjertos de origen bovino se caracterizan por presentar propiedades osteoconductoras (Oryan y cols. 2014), sin inducir reacciones adversas sobre el lecho receptor y con una elevada tasa de éxito. Pese a ello, presentan una baja tasa de reabsorción, la cual impide la formación de hueso nativo al completo en la zona regenerada. Por otro lado, los de origen porcino llevan menos tiempo en el mercado, pero presentan unas propiedades biomecánicas y tasa de reabsorción similares a los de origen bovino (Salamanca y cols. 2018). Por último, y los que más recientemente se han introducido en el mercado, los xenoinjertos de origen equino. Presentan una biocompatibilidad similar a los de origen bovino y porcino, pero con una mayor porosidad y una tasa de reabsorción del biomaterial mayor (Titsinides y cols. 2019).

Entre estos posibles sustitutos óseos de origen xenogénico, los bloques de origen equino (Figuras 5, 6 y 7) han demostrado en estudios *in vivo* una elevada biocompatibilidad y osteoconductividad (Schwarz y cols. 2010; Ortiz-Vigón y cols. 2017; Ortiz-Vigón y cols. 2018), sin interferir en el proceso reparativo óseo, pudiendo ser una alternativa segura y viable a considerar por parte del clínico para el tratamiento de atrofas maxilares severas (Figuras 5 y 6).



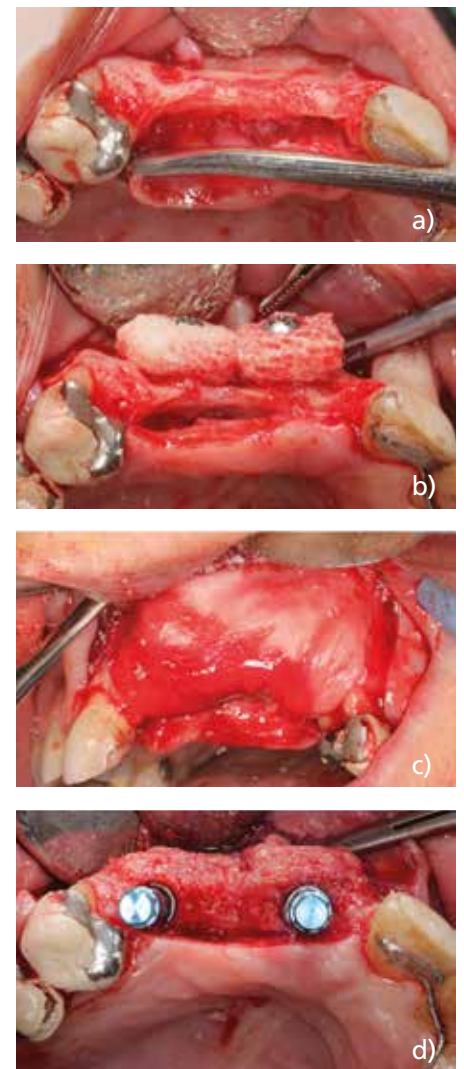
Figuras 8 y 9. Procedimiento y seguimiento. a) Situación inicial de la cresta alveolar atrófica tras el despegamiento del colgajo; b) fijación de los bloques xenogénicos equinos mediante tornillos de osteosíntesis; c) cubrimiento de los bloques mediante membrana de colágeno reabsorbible; d) reentrada y fresado de la cresta ósea regenerada.

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DE LA REGENERACIÓN ÓSEA MEDIANTE XENOINJERTO

PARA QUE LOS PROCEDIMIENTOS DE RECONSTRUCCIÓN ÓSEA sean exitosos se debe tener en consideración un conjunto de principios biológicos, los cuales son esenciales de cara a obtener un volumen óseo suficiente (Figuras 8 y 9), que permita la futura colocación de implantes dentales y su estabilidad a largo plazo (Aizcorbe-Vicente y cols. 2020). El cierre primario sin tensión (De Stavola y Tunkel 2014), el mantenimiento del espacio junto a una correcta estabilidad e integridad del coágulo (Wikesho y Nilveus 1990; Polimeni y cols. 2004; Polimeni y cols. 2005), y la promoción de la proliferación y diferenciación celular (Hankenson y cols. 2011), son los principales principios biológicos que han de cumplirse para obtener un tratamiento exitoso independientemente del tipo de injerto que se vaya a utilizar.

A lo largo de los años se han investigado y desarrollado distintos biomateriales que pueden actuar como injertos en los procedimientos de regeneración ósea. Estos se han clasificado según su origen en autólogos o heterólogos, y según su composición en naturales o sintéticos. Su principal objetivo es el de imitar las propiedades biológicas del tejido óseo: la osteoconducción, la osteoinducción o la osteogénesis; respetando al mismo tiempo las propiedades biomecánicas y la actividad paracrina del hueso.

Los injertos óseos osteogénicos son aquellos que su propia estructura posee células, ya sea inducidas o inducibles hacia células formadoras de hueso. El fenómeno de osteoinducción hace referencia a la capacidad de un biomaterial de contener en su estructura una serie de proteínas que actúan como factores de reclutamiento o de crecimiento, siendo capaces de atraer o de inducir la diferenciación de células precursoras hacia células formadoras de hueso. Estas dos propiedades están limitadas a algunos tipos de autoinjertos frescos (osteogenicidad) y a algunos tipos de aloinjertos (osteoinducción).



Además de la osteogénesis y de la osteoinducción, otra propiedad fundamental que debe cumplir un injerto óseo es la osteoconducción. Se trata de la capacidad que posee un biomaterial para permitir el crecimiento óseo sobre su superficie. Esta propiedad va a depender fundamentalmente de la naturaleza y estructura tridimensional del propio injerto, así como de su estabilidad dimensional. Los injertos xenogénicos en bloque han demostrado, tanto en estudios experimentales como clínicos, proporcionar un ambiente osteoconductor y un adecuado mantenimiento del espacio regenerado (Schwarz y cols. 2010; Benic y cols. 2016). Aparte de la osteoconducción, con el objetivo de favorecer también la osteoinducción en los bloques xenogénicos, se ha estudiado el efecto de añadir factores de crecimiento como la rhBMP-2, y aumentar así la proporción de tejido óseo mineralizado que se puede llegar a formar (Thoma y cols. 2018).

Existen otras propiedades que no se han mencionado previamente, las cuales son igualmente importantes para obtener un tratamiento exitoso, como son las propiedades mecánicas del propio injerto. Dependiendo de la macroestructura y de la resistencia mecánica que tenga dicho sustituto óseo, hace o no posible la correcta estabilización del coágulo y su manejabilidad operatoria. En ese sentido, se ha observado que los bloques xenogénicos equinos (Figuras 8 y 9) proporcionan una estabilidad del coágulo y una manejabilidad por parte del clínico significativamente mayores a la mayoría de los injertos particulados, a la par que una mayor fragilidad y riesgo de fractura del bloque a la hora de ser fijados en el lecho receptor (Ortiz-Vigón y cols. 2018).

PROCESO DE CICATRIZACIÓN DE LOS XENOINJERTOS EN BLOQUE

TRAS LA COLOCACIÓN, adaptación y estabilización del injerto óseo, la integración del mismo con el lecho receptor ocurrirá en dos fases:

En la primera fase, los bordes del injerto óseo se unirán al hueso nativo del paciente (Araujo y cols. 2010). La separación entre el bloque y el lecho receptor debe ser mínima para favorecer la integración del xenoinjerto (Uchida y cols. 2008) y evitar la formación de tejido fibroso encapsulado entre ambos (Tamimi y cols. 2009). Durante la segunda fase ocurrirá la remodelación del bloque, a través de la cual progresivamente el biomaterial injertado se irá reabsorbiendo para ser reemplazado por hueso neoformado del paciente (Figuras 10 a y b). Para que esto ocurra es indispensable una adecuada vascularización y angiogénesis que permita un correcto desarrollo del metabolismo óseo, con aposición, remodelado y maduración del tejido óseo. Inicialmente la superficie del bloque será invadida por un coágulo sanguíneo. Debido a la estructura interior osteoconductor del xenoinjerto y a los factores liberados por las plaquetas sanguíneas presentes en el coágulo, se generará un ambiente osteoinductor que permitirá la llegada y diferenciación de células osteogénicas en el interior del injerto. Estas células poseen capacidad para producir matriz ósea extracelular, la cual se irá depositando sobre la superficie trabecular del bloque óseo y dará lugar a la formación de un tejido osteoide inmaduro principalmente compuesto por hueso reticulado (Figuras 10 a y c). Este hueso irá madurando y será reemplazado en las fases finales de la cicatrización por hueso laminar que con el tiempo ocupará el espacio del material inicialmente colocado (Jensen y cols. 2014). Pese a que este es el proceso de cicatrización que ocurre en condiciones ideales, los estudios experimentales que han analizado la cicatrización de bloques xenogénicos equinos han podido observar que la cantidad de hueso que se forma de nuevo en su interior es relativamente baja y compuesta en la mayoría de los casos por un tejido conectivo fibroso (Schwarz y cols. 2010).

Una de las características más destacables de los xenoinjertos en bloque es que son biomateriales de lenta reabsorción, que una vez colocados son envueltos por la matriz ósea extracelular, la cual va a limitar su remodelación. Esta propiedad permite a estos injertos óseos un mejor mantenimiento del volumen de la zona tratada, a diferencia de otros (autoinjertos y aloinjertos) que tienen una tasa de reabsorción mucho mayor (Saulacic y cols. 2015).

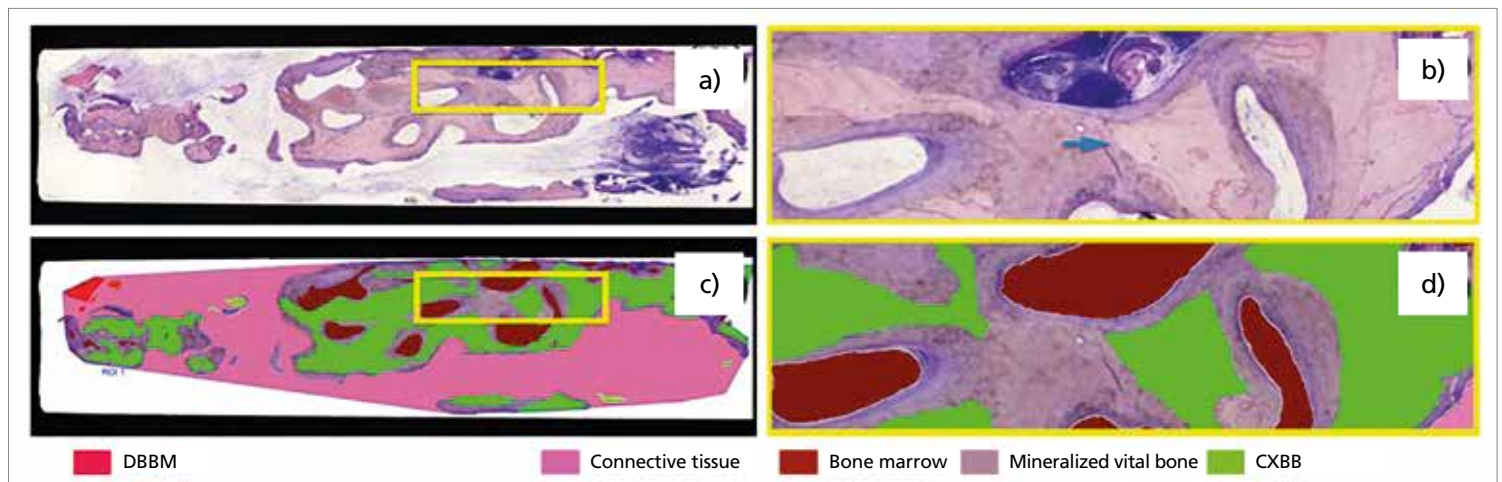


Figura 10. Análisis histológico de las biopsias obtenidas de zonas regeneradas con xenoinjertos en bloque equinos.

EFICACIA CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LOS XENOINJERTOS EQUINOS EN BLOQUE

EN LA ACTUALIDAD EXISTE UNA LIMITADA EVIDENCIA CLÍNICA sobre la eficacia de la utilización de los xenoinjertos bovinos, porcinos y equinos en bloque para el aumento óseo previo a la colocación de los implantes (Hammerle y cols. 2008; Sanz-Sánchez y cols. 2015; Naenni y cols. 2019). En el caso de los bloques xenogénicos de origen equino, los pocos estudios que los han utilizado han observado una ganancia media de entre 3,28 a 4,12 mm (Di Stefano y cols. 2009; Pistilli y cols. 2014; Schwarz y cols. 2017; Ortiz-Vigón y cols. 2018), similar a la media obtenida en los injertos autólogos en bloque (4,26 mm) (Sanz-Sánchez y cols. 2015). En un ensayo clínico reciente (Lima y cols. 2018), en el que se comparó la utilización del *gold standard* (bloques autólogos) frente a bloques xenogénicos para regeneración ósea horizontal, se pudo observar una ganancia del proceso alveolar similar en ambos grupos de tratamiento, pero con una menor morbilidad en aquellos casos en los que se utilizaron bloques xenogénicos.

Los procedimientos de aumento óseo de atrofiadas maxilares severas, en los que la recomendación es realizar una colocación de implantes de forma diferida, obligan a tener que realizar una reentrada y permiten al clínico recoger biopsias del lecho regenerado (Figura 11) sin aumentar la morbilidad del paciente. La obtención de dichas muestras permite realizar técnicas histológicas que aporten información sobre la presencia o ausencia de tejido conectivo, epitelio, sustitutos óseos y hueso (Figura 10). El análisis histomorfométrico de las biopsias obtenidas en animales de zonas regeneradas con xenoinjertos equinos en bloque, tras un periodo de cicatrización de entre 6 y 9 meses (Schwarz y cols. 2008; Schwarz y cols. 2010), mostraron la neoformación de hueso vital en el entramado del bloque junto a zonas de material xenogénico residual sin reabsorber, estando ambas englobadas por matriz ósea y un tejido conectivo de baja mineralización. Por otro lado, existen estudios en humanos en los que se han realizado análisis inmunohistoquímicos mediante marcadores inmunológicos (TRAP, OSC, OPN, ALP) para determinar la proporción de los diferentes tipos celulares en estos bloques xenogénicos equinos (Figura 10) (Ortiz-Vigón y cols. 2017). Los resultados histológicos detectaron la presencia de células OPN positivas (células osteogénicas), así como TRAP positivas (células osteoclasticas), demostrando que estos injertos pueden llegar a sufrir procesos de modelado y remodelado óseo e incluso integrarse por completo en el lecho receptor (Schwarz y cols. 2017).



Figura 11. Biopsia ósea del lecho regenerado mediante fresa trefina para su análisis histológico.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BLOQUES XENOGÉNICOS DE ORIGEN EQUINO

LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES OBSERVADAS tras la utilización de xenoinjertos en bloque equino son el fracaso y retirada del bloque durante el periodo de cicatrización, junto a la aparición de dehiscencias óseas. Aunque existe una baja incidencia, también se ha descrito la aparición de alergias al colágeno xenogénico de origen equino, como se observó en un paciente del estudio de Ortiz-Vigón y cols. (2018), y que puede llegar a ocurrir hasta en un 3 % de la población (Fadok 2013; Marti y cols. 2015).

Los fracasos de estos bloques van a implicar la retirada completa del material y la necesidad de comenzar el tratamiento desde el principio. En este aspecto, existe falta de uniformidad en la literatura, ya que hay autores que han descrito hasta un 50 % de tasa de fracasos de los mismos (Pistilli y cols. 2014), mientras que otros no han observado ningún fracaso de los bloques (Di Stefano y cols. 2009).

Por otro lado, en aquellos casos en los que aparecen dehiscencias óseas (Figuras 12 y 13), los autores mencionan que dicha complicación se puede llegar a manejar mediante el recontorneado de la fracción expuesta, permitiendo así una cicatrización por segunda intención del tejido blando (Ortiz-Vigón y cols. 2018). La aparición de estas dehiscencias oscila del 35,7 % a un 70 % para los xenoinjertos equinos en bloque (Schwarz y cols. 2017; Ortiz-Vigón y cols. 2018), la cual es elevada si se compara con los estudios que combinan hueso xenogénico particulado y bloques de autoinjerto y aloinjerto, 33,3 % y 25 % respectivamente (Cordaro y cols. 2011; Dias y cols. 2016). La presencia de una mayor incidencia de dehiscencias en los bloques xenogénicos puede deberse en parte a la lenta tasa de remodelado que presentan, la cual puede dar lugar a la aparición de dehiscencias del tejido blando y a la exposición parcial de los bloques.

Aunque se ha descrito como una complicación que se puede llegar a resolver, se ha observado una relación directa entre la aparición de dehiscencias óseas y una pérdida temprana de los implantes (Pistilli y cols. 2014; Ortiz-Vigón y cols. 2018), siendo de un 20 % y 29,2 % respectivamente. La tasa de pérdida de implantes en los estudios que utilizan bloques xenogénicos es significativamente mayor a la de los implantes colocados simultáneos a la regeneración (<5 %) (Sanz-Sánchez y cols. 2015; Troeltzsch y cols. 2016); aun así, su incidencia es similar a la observada en pacientes con reabsorciones severas tratados con otros biomateriales, como es el caso de los aloinjertos frescos en bloque (31,5 %) (Chiapasco y cols. 2015).

Ambas complicaciones se han relacionado con la aparición de dehiscencias en el tejido blando (Figuras 12 y 13), el cual podía presentar un grosor insuficiente para soportar los bloques y al que no se le realizaba ningún tratamiento de aumento previo a su colocación (Ortiz-Vigón y cols. 2018). Dichas dehiscencias favorecían la contaminación temprana del xenoinjerto, interfiriendo en su cicatrización y alterando la integración del mismo con el lecho receptor (Gruber y cols. 2017).



Figuras 12 y 13.
Dehiscencias en el tejido blando con exposición del bloque xenogénico equino.

CONCLUSIÓN

LA UTILIZACIÓN DE BLOQUES XENOGÉNICOS equinos es una alternativa de tratamiento predecible para el aumento óseo lateral en casos de atrofas severas del proceso alveolar. Pese a que en la actualidad la evidencia que hay al respecto es limitada y son necesarias más investigaciones con estos injertos en bloque, los estudios que lo han analizado han demostrado un aumento significativo en anchura de crestas óseas atróficas, con capacidad de integración en el lecho receptor, y permitiendo la colocación diferida de implantes dentales en la mayoría de las ocasiones. Aunque los resultados son favorables, todos los autores coinciden en la importancia de un minucioso estudio de la anatomía del defecto óseo inicial junto a la cicatrización sumergida del bloque, para poder prevenir la aparición de posibles dehiscencias del tejido blando que puedan favorecer la exposición del xenoinjerto, dando lugar a su contaminación y al posible fracaso del tratamiento.

RELEVANCIA CLÍNICA

LAS ATROFIAS ÓSEAS SEVERAS de la cresta alveolar pueden condicionar la posición tridimensional idónea para la futura colocación de los implantes dentales. En la actualidad existen diferentes materiales regenerativos (autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales aloplásticos) para poder tratar dichas deficiencias, siendo fundamental un minucioso estudio de la cresta alveolar residual para la selección del abordaje quirúrgico y el material más indicado en cada situación.

Pese a que los injertos óseos autólogos están considerados el *gold standard* en regeneración ósea horizontal en pacientes con atrofiyas severas, la utilización de xenoinjertos óseos en bloque puede ser una alternativa segura, eficaz y que produce una menor morbilidad para la colocación diferida de implantes dentales.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

ES NECESARIA MÁS INVESTIGACIÓN CON INJERTOS XENOGÉNICOS equinos en bloque para hallar las indicaciones y el abordaje quirúrgico más adecuado para el éxito del tratamiento regenerativo, y, por ende, de la rehabilitación implanto-soportada de los pacientes a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghaloo TL, Moy PK. (2007) Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **22 Suppl**, 49-70.
- Aizcorbe-Vicente J, Penarrocha-Oltra D, Canullo L, Soto-Penaloza D, Penarrocha-Diago M. (2020) Influence of facial bone thickness after implant placement into the healed ridges on the remodeled facial bone and considering soft tissue recession: A systematic review. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **35**, 107-119.
- Araújo MG, Liljenberg B, Lindhe J. (2010) Dynamics of bio-oss collagen incorporation in fresh extraction wounds: An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* **21**, 55-64.
- Benic GI, Hammerle CH. (2014) Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology* **2000** **66**, 13-40.
- Benic GI, Thoma DS, Muñoz F, Sanz Martín I, Jung RE, Hammerle CH. (2016) Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research* **27**, 567-576.
- Chiapasco M, Casentini P. (2018) Horizontal bone-augmentation procedures in implant dentistry: Prosthetically guided regeneration. *Periodontology* **2000** **77**: 213-240.
- Chiapasco M, Di Martino G, Anello T, Zaniboni M, Romeo E. (2015) Fresh frozen versus autogenous iliac bone for the rehabilitation of the extremely atrophic maxilla with onlay grafts and endosseous implants: Preliminary results of a prospective comparative study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **17 Suppl 1**, e251-e266.
- Cordaro L, Amade DS, Cordaro M. (2002) Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **13**, 103-111.
- Cordaro L, Torsello F, Miuccio MT, Di Torresanto VM, Eliopoulos D. (2011) Mandibular bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: Subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. *Clinical Oral Implants Research* **22**, 1320-1326.
- De Stavola L, Tunkel J. (2014) The role played by a suspended external-internal suture in reducing marginal flap tension after bone reconstruction: A clinical prospective cohort study in the maxilla. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **29**, 921-926.
- Di Stefano DA, Artese L, Iezzi G, Piattelli A, Pagnutti S, Piccirilli M, Perrotti V. (2009) Alveolar ridge regeneration with equine spongy bone: A clinical, histological, and immunohistochemical case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **11**, 90-100.
- Dias RR, Sehn FP, De Santana Santos T, Silva ER, Chaushu G, Xavier SP. (2016) Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clinical Oral Implants Research* **27**, 39-46.
- Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. (2009) The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants. A a cochrane systematic review. *European Journal of Oral Implantology* **2**, 167-184.
- Fadok VA. (2013) Update on equine allergies. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **29**, 541-550.
- Gruber R, Stadlinger B, Terheyden H. (2017) Cell-to-cell communication in guided bone regeneration: Molecular and cellular mechanisms. *Clinical Oral Implants Research* **28**, 1139-1146.
- Hallman M, Thor A. (2008) Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontology* **2000** **47**, 172-192.
- Hammerle CH, Jung RE, Feloutzis A. (2002) A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29 Suppl 3**, 226-233.

- Hammerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. (2008) Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clinical Oral Implants Research* **19**, 19-25.
- Hankenson KD, Dishowitz M, Gray C, Schenker M. (2011) Angiogenesis in bone regeneration. *Injury* **42**, 556-561.
- Jensen SS, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D. (2014) Long-term stability of contour augmentation in the esthetic zone: Histologic and histomorphometric evaluation of 12 human biopsies 14 to 80 months after augmentation. *Journal of Periodontology* **85**, 1549-1556.
- Lima RG, Lima TG, Francischone CE, Turssi C, Souza Picorelli Assis NM, Sotto-Maior BS. (2018) Bone volume dynamics and implant placement torque in horizontal bone defects reconstructed with autologous or xenogeneic block bone: A randomized, controlled, split-mouth, prospective clinical trial. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **33**, 888-894.
- Marti E, Wang X, Jambari NN, Rhyner C, Olzhausen J, Perez-Barea JJ, Figueredo GP, Alcocer MJ. (2015) Novel in vitro diagnosis of equine allergies using a protein array and mathematical modelling approach: A proof of concept using insect bite hypersensitivity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **167**, 171-177.
- Naenni N, Lim HC, Papageorgiou SN, Hammerle CHF. (2019) Efficacy of lateral bone augmentation prior to implant placement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **46 Suppl 21**, 287-306.
- Nannmark U, Sennerby L. (2008) The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: A study in rabbit maxillary defects. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **10**, 264-270.
- Nkenke E, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW. (2002) Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: A prospective study. *Clinical Oral Implants Research* **13**, 514-521.
- Ortiz-Vigón A, Martínez-Villa S, Suárez I, Vignoletti F, Sanz M. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagen containing xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *International Journal of Implant Dentistry* **3**, 24.
- Ortiz-Vigón A, Suárez I, Martínez-Villa S, Sanz-Martín I, Bollain J, Sanz M. (2018) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **29**, 36-45.
- Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. (2014) Bone regenerative medicine: Classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* **9**, 18.
- Pistilli R, Felice P, Piatelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M. (2014) Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: Preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology* **7**, 153-171.
- Polimeni G, Albandar JM, Wikesjo UM. (2004) Prognostic factors for alveolar regeneration: Osteogenic potential of resident bone. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 840-844.
- Polimeni G, Albandar JM, Wikesjo UM. (2005) Prognostic factors for alveolar regeneration: Effect of space provision. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 951-954.
- Salamanca E, Hsu CC, Huang HM, Teng NC, Lin CT, Pan YH, Chang WJ. (2018) Bone regeneration using a porcine bone substitute collagen composite in vitro and in vivo. *Scientific Reports* **8**, 984.
- Sanz M, Vignoletti F. (2015) Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dental Materials* **31**, 640-647.
- Sanz-Sánchez I, Ortiz-Vigón A, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* **94 Suppl 9**, S128-S142.
- Saulacic N, Bosshardt DD, Jensen SS, Miron RJ, Gruber R, Buser D. (2015) Impact of bone graft harvesting techniques on bone formation and graft resorption: A histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research* **26**, 383-391.
- Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A. (2003) Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: A prospective clinical study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **18**, 189-199.
- Schwarz F, Ferrari D, Balic E, Buser D, Becker J, Sager M. (2010) Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: A feasibility study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* **21**, 904-912.
- Schwarz F, Mihatovic I, Ghanaati S, Becker J. (2017) Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. *Clinical Oral Implants Research* **28**, 954-960.
- Schwarz F, Rothamel D, Herten M, Wustefeld M, Sager M, Ferrari D, Becker J. (2008) Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: An experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* **19**, 402-415.
- Tamimi F, Torres J, Gbureck U, López-Cabarcos E, Bassett DC, Alkhrasat MH, Barralet JE. (2009) Craniofacial vertical bone augmentation: A comparison between 3d printed monolithic monetite blocks and autologous onlay grafts in the rabbit. *Biomaterials* **30**, 6318-6326.
- Thoma DS, Payer M, Jakse N, Bienz SP, Husler J, Schmidlin PR, Jung UW, Hammerle CHF, Jung RE. (2018) Randomized, controlled clinical two-centre study using xenogeneic block grafts loaded with recombinant human bone morphogenetic protein-2 or autogenous bone blocks for lateral ridge augmentation. *Journal of Clinical Periodontology* **45**, 265-276.
- Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. (2019) Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Japanese Dental Science Review* **55**, 26-32.
- Troeltzsch M, Troeltzsch M, Kauffmann P, Gruber R, Brockmeyer P, Moser N, Rau A, Schliephake H. (2016) Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **44**, 1618-1629.
- Uchida T, Yoshida T, Kashiwagi K, Lee S, Kobayashi W, Takahashi K, Murai M, Sato S, Ito K. (2008) Clinical, radiographic, and histologic evaluation of localized ridge augmentation using a mandibular bone block. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **28**, 181-187.
- Vittorini Orgeas G, Clementini M, De Risi V, De Sanctis M. (2013) Surgical techniques for alveolar socket preservation: A systematic review. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **28**, 1049-1061.
- Wikesjo UM, Nilveus R. (1990) Periodontal repair in dogs: Effect of wound stabilization on healing. *Journal of Periodontology* **61**, 719-724.