

Implantes con superficie biomimética en el tratamiento de maxilares atróficos



DR. FERNANDO DUARTE

Especialista en Cirugía Oral por la OMD (Asociación Dental Portuguesa). Máster en Cirugía Oral y Maxilofacial por el Eastman Dental Institute, University College of London (Reino Unido). Máster en Odontología Láser por Laser & Health Academy, Ljubljana (Eslovenia).

Dra. Carina Ramos
Médica dentista. Máster en Oncología Médica Instituto de Ciencias Biomédicas Abel Salazar/ Instituto Portugués de Oncología-UP.

Dr. Fabio Becerra
Doctorado en Biotecnología Universidad Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, IBB-UNESP.

Dr. Leonardo López Arias
Doctor en Cirugía Dental. Universidad USAM, Facultad de Odontología. Máster en Terapéutica Dental. Universidad Santiago de Compostela.

Dr. Luiz Nantes
Máster en Implantología. Universidad São Leopoldo Mandic, San Pablo (Brasil).

Dra. Mariana Espinassi Alessio
Odontóloga de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional del Córdoba (Argentina). Licenciada en Odontología en España.

Dr. Juan José Solerí Cocco
Doctor Cum Laude Facultad Medicina Universidad Complutense de Madrid. Odontólogo. Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en Cirugía y Traumatología Oral y Maxilofacial. A.O.A. Soc. Arg. de C.B.M.F. Arg. Máster en Implantología y Rehabilitación Oral.

La pérdida de dientes, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una discapacidad, conlleva cambios físicos, funcionales y psicológicos en el paciente. La pérdida parcial o total de elementos dentarios en la mandíbula y en el maxilar, y la influencia de la etiología de las mismas, provocan reabsorción y remodelación ósea progresiva que llega a ser importante a medio y largo plazo. El grado de atrofia y la morfología del hueso residual es variable en cada caso, e incluso en un mismo individuo.

La velocidad y dirección de la pérdida de hueso alveolar no es similar en el maxilar y la mandíbula. Los patrones de reabsorción maxilares-mandibulares han sido descritos por varios autores. Los cambios extensos de reabsorción en un maxilar no necesariamente causan reabsorción en el maxilar opuesto; la mandíbula se reabsorbe a un ritmo más rápido que el maxilar.

El conocimiento de la anatomía mandibular y el diagnóstico con métodos y técnicas radiológicas convencionales, sumados a técnicas

«El uso de nuevas superficies biomiméticas que alteran beneficiosamente la topografía, la hidrofiliicidad y el recubrimiento externo de los implantes dentales mejora la osteointegración en huesos sanos y comprometidos»

certeza como el T.A.C. o el T.C. volumétrico 3D, para estudiar en profundidad la calidad y cantidad de hueso disponible y del grado de atrofia ósea, en general, son aspectos muy importantes para diseñar una planificación exacta y seleccionar correctamente, no solo las técnicas quirúrgicas a emplear, sino también para seleccionar los implantes en cuanto a forma, tamaño y número para su posterior colocación.

La maximización del hueso es de vital importancia para la planificación de la rehabilitación con implantes. El uso de nuevas superficies biomiméticas que alteran beneficiosamente la topografía, la hidrofiliicidad y el recubrimiento externo de los implantes dentales mejora la osteointegración en huesos sanos y comprometidos.

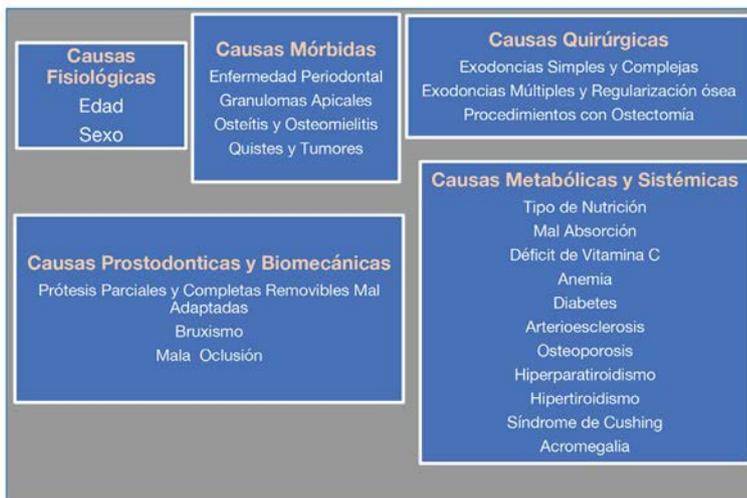
Se presentan dos casos clínicos en los que este tipo de superficie representa un valor añadido, concretamente, en situaciones anatómicas de hueso con baja densidad ósea.

35

Palabras clave: reducción de cresta residual, reabsorción ósea, mandíbula atrófica, función inmediata, carga inmediata, superficies biomiméticas.

INTRODUCCIÓN

Después de la extracción del diente, se activa una cascada de reacciones inflamatorias y el alvéolo post extracción se cierra temporalmente con un coágulo de sangre. Dentro de la primera semana, el tejido epitelial comienza su proliferación y migración. Dentro de 2 semanas, se observa formación activa de hueso en la parte interna y más inferior del alvéolo. En aproximadamente 6 meses,



Cuadro 1. La reabsorción y atrofia mandibular son causadas e influenciadas por las siguientes causas y factores.

«La maximización del hueso es de vital importancia para la planificación de la rehabilitación con implantes»

la cavidad se llena con hueso neoformado. Incluso después de la cicatrización completa, el hueso alveolar de la cresta residual sufre una remodelación catabólica de por vida. El tamaño de la cresta residual disminuye más rápidamente en los primeros 6 meses, pero la actividad de reabsorción ósea continúa durante toda la vida a un ritmo más lento, lo que trae como resultado una pérdida de gran cantidad de estructura ósea mandibular. Este fenómeno ha sido descrito como Reducción de Cresta Residual (RCR). El inicio de la RCR siempre está precedido por la pérdida de dientes y ligamentos periodontales, que tienen la capacidad de formar hueso (1-2).

Se postula que la RCR es un proceso multifactorial que resulta de una combinación de determinantes anatómicos, metabólicos, mecánicos y patológicos. Estos factores pueden variar de un paciente a otro; diferentes cofactores pueden combinarse en una variedad infinita de formas, lo que explica las variaciones en la RCR entre pacientes (3).

Factores anatómicos: la cantidad de hueso no es un buen indicador pronóstico de la tasa de RCR porque, a veces, las crestas grandes se

reabsorben más y más rápidamente, y algunas crestas en filo de cuchillo pueden permanecer con pocos cambios durante largos periodos de tiempo. Las crestas residuales que son altas y bien redondeadas suelen ser más estables manteniendo su forma durante varios años con una tasa de reabsorción más lenta.

El otro factor a considerar es la densidad de la cresta. La densidad, en un momento dado, no significa la actividad metabólica actual del hueso, y éste puede ser reabsorbido por actividad osteoclástica, independientemente de su grado de calcificación. Las caras corta y cuadrada (braquicéfalos), generalmente, se asocian con fuerzas masticatorias elevadas y una mayor tasa de reabsorción (4).

Factores metabólicos: se postula que la RCR varía directamente con ciertos factores de reabsorción ósea sistémicos o localizados, e inversamente con ciertos factores de formación ósea. RCR es una pérdida localizada de hueso en la cresta de la cresta residual. Es posible que algunos de los factores bioquímicos locales que se han estudiado en relación con la enfermedad periodontal puedan jugar un papel importante en la RCR. Estos factores incluyen: a) endotoxinas de la placa dental, b) factor Activador de Osteoclastos (OAF), c) prostaglandina, d) factor estimulante de la reabsorción ósea gingival humana, e) heparina. Ésta actúa como un cofactor en la reabsorción ósea, producida a partir de los mastocitos que se encuentran cerca de los márgenes óseos y f) trauma (especialmente bajo dentaduras postizas mal ajustadas), lo que conduce a un aumento o disminución de la vascularización y cambios en la tensión de oxígeno (4).

Factores mecánicos: está perfectamente estudiado y descrito que el hueso que es «usado» por la actividad física regular tenderá a fortalecerse dentro de ciertos límites, mientras que el hueso que está en «desuso» tenderá a atrofiarse. Algunos postulan la RCR como una inevitable «atrofia por desuso», otros postulan que la RCR es una reabsorción ósea por «abuso» debido a fuerzas excesivas transmitidas a través de las dentaduras postizas. Ambas hipótesis suenan correctas porque algunos pacientes tienen poca o ninguna RCR y algunos tienen RCR grave con o sin dentadura postiza (5).

Muchos son los factores intervinientes en la reabsorción ósea maxilar-mandibular, y la implicación cualitativa y cuantitativa de cada uno de ellos es muy variable en cada situación e individuo (*Cuadro 1*) (6).

PATRONES DE REABSORCIÓN ÓSEA

Existe una fuerte evidencia de que el edentulismo total afecta gravemente a la calidad de vida, y las rehabilitaciones de última generación implican el uso de prótesis fijas soportadas por implantes. Este tipo de pacientes suele tener una reabsorción ósea alveolar severa, lo que puede impedir la colocación de implantes, especialmente, en las zonas cercanas al nervio mandibular y al seno maxilar (7).

Los pacientes edéntulos tratados con prótesis soportadas por implantes osteointegrados pueden mejorar la función masticatoria en términos de eficiencia masticatoria y fuerza de mordida (8). Por otro lado, en la planificación de una rehabilitación de arcos edéntulos atrofiados con implantes endoóseos (>10 mm) en las regiones posteriores se asocia frecuentemente a

problemas anatómicos como reabsorción ósea, mala calidad ósea, forma mandibular y ubicación del foramen mentoniano o asa del alveolar nervio mandibular y la presencia de senos maxilares (8).

El tejido duro adecuado alrededor de un implante dental es crucial para el éxito a largo plazo de la colocación del implante, pero las condiciones desfavorables, debido a infecciones orales, atrofia ósea después de extracciones dentales y edentulismo, a largo plazo, pueden resultar en hueso disponible insuficiente, lo que dificulta la colocación del implante (9).

«El grado de atrofia y la morfología del hueso residual es variable en cada caso, e incluso en un mismo individuo»

A medida que la atrofia progresa de la clase IV de Cawood-Howell a la clase VI, la ausencia de hueso alveolar se ve agravada por la pérdida de hueso basal. Mientras que la forma del proceso basal de la mandíbula y el maxilar permanece relativamente estable, los cambios en la forma del proceso alveolar son muy significativos tanto en el eje vertical como en el horizontal. El conocimiento del patrón de reabsorción que tiene lugar en varias partes de los maxilares edéntulos permite al implantólogo anticipar y evitar

problemas futuros (10). Una «solución sin injerto» que utiliza hueso disponible para la colocación de implantes impulsa el esfuerzo que limita la morbilidad del paciente, simplifica la intervención quirúrgica y reduce el tiempo de operación (11).

Son muchos los autores que han estudiado y clasificado los patrones de reabsorción ósea. En el año 1988 Cawood y Howell, tras un estudio de 300 cráneos, descubrieron que mientras las apófisis basales de ambos huesos maxilares permanecen estables en el tiempo, se producen una serie de cambios de gran consideración en los procesos alveolares de mandíbula y maxilar tanto en un plano vertical como horizontal.

**CAWOOD Y HOWELL.
CONCLUSIONES**

1. El hueso basal no sufre un cambio considerable en su anatomía,

a menos que sea sometido a efectos locales dañinos como sobrecargas o dentaduras mal ajustadas.

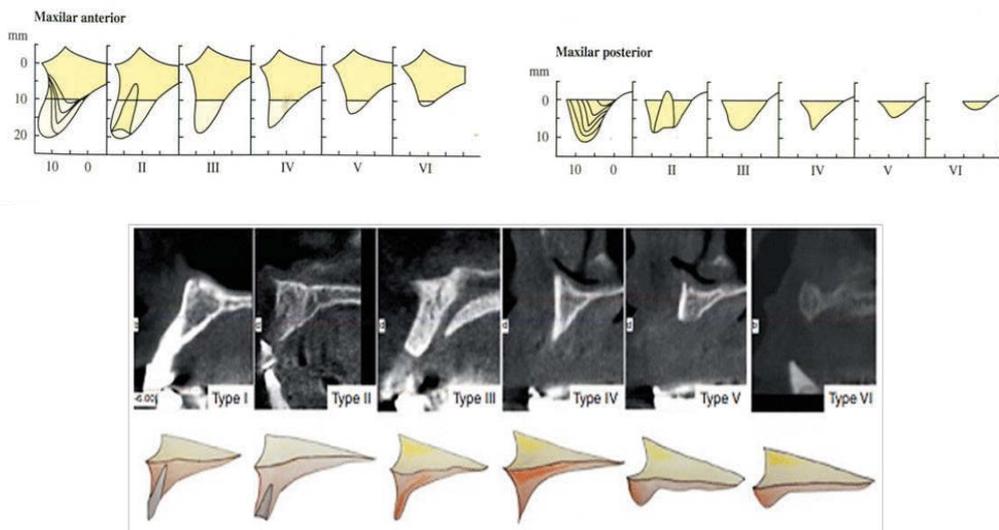
2. El hueso alveolar cambia significativamente en un plano horizontal y vertical.

3. Los cambios generados en los procesos alveolares siguen un patrón predecible.

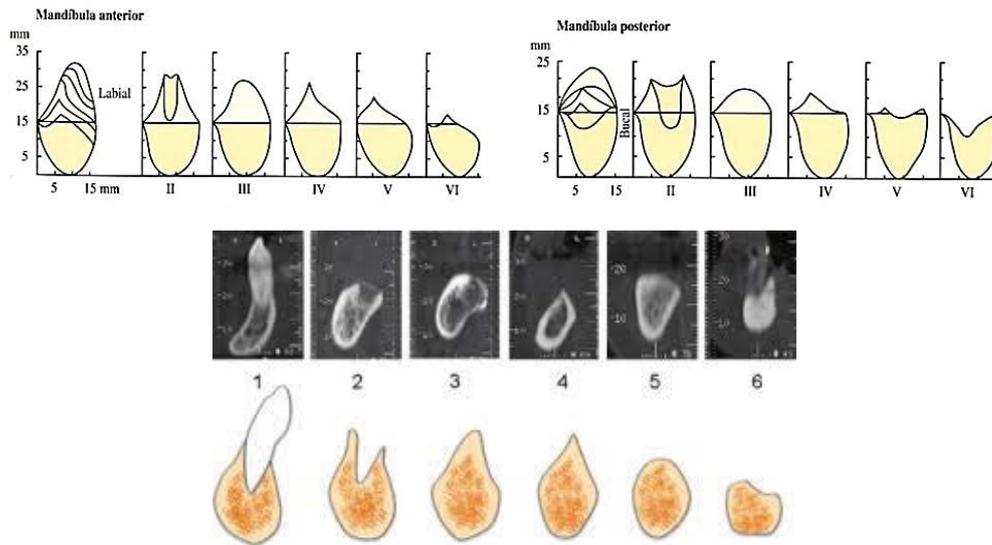
4. La reabsorción ósea varía en sectores anteriores y posteriores, así como también difiere si es en mandíbula o maxilar. En el sector anterior mandibular y maxilar la pérdida ósea es vertical y horizontal en sentido vestibulo lingual/palatino. En el sector posterior mandibular la pérdida ósea es vertical, mientras que en el maxilar superior es vertical y también horizontal en sentido vestibulo-palatino.

5. Los diferentes estadios de reabsorción varían anterior y, posteriormente, y entre las dos arcadas (Figuras 1-4).

40



Figuras 1 y 2. Patrones de reabsorción ósea maxilar. Clase I: alvéolo con la pieza dentaria; Clase II: alvéolo post extracción; Clase III: cresta con forma redondeada, altura y espesor adecuados; Clase IV: cresta con forma en filo de cuchillo, altura adecuada y espesor inadecuado; Clase V: cresta con forma plana, con altura y espesor inadecuados y Clase VI: cresta ósea deprimida con reabsorción del proceso basal.



Figuras 3 y 4. Patrones de reabsorción ósea mandibular. Clase I: alvéolo con la pieza dentaria (no se muestra en la figura); Clase II: alvéolo post extracción; Clase III: cresta con forma redondeada, altura y espesor adecuados; Clase IV: cresta con forma en filo de cuchillo, altura adecuada y espesor inadecuado; Clase V: cresta con forma plana, con altura y espesor inadecuados y Clase VI: cresta ósea deprimida con reabsorción del proceso basal.

Los procesos de reabsorción ósea no solo producen cambios óseos cuantitativos en los huesos maxilar y mandibular, también se producen cambios cualitativos. Hay cambios en el patrón histomorfométrico óseo con reducción del componente trabecular y de la tabla vestibular con menor cantidad y densidad ósea, sobre todo, en mujeres.

Varios autores estudiaron y clasificaron dichos cambios y su influencia a la hora de tomar decisiones clínicas imprescindibles para una planificación correcta del tratamiento, como Lekholm y Zarb 1985, Mich 1990 y El-Ghareeb 2008.

SUPERFICIES BIOMIMÉTICAS

Entre los desafíos de la osteointegración en el campo de la Odontología se pueden destacar los tratamientos de alta complejidad, en los que suele existir un mayor riesgo

para el éxito de la terapia debido a la comprometida respuesta de cicatrización del huésped, ya sea por limitaciones sistémicas y locales, como los casos de Reducción de Cresta Residual (RCR) (12).

De acuerdo con este escenario, promover estímulos positivos para mejorar la respuesta de cicatrización ósea es vital para el éxito del tratamiento, y el conocimiento profundo de la respuesta biológica que rodea al material implantado es fundamental, ya que la superficie es el primer área de interacción del implante con el huésped (13-15).

El proceso de osteointegración generalmente se evalúa por su resultado clínico, que ocurre en la fase de cicatrización tardía, y la mineralización ósea está precedida por una cadena de eventos moleculares, celulares y tisulares que impactarán significativamente en la previsibilidad

y calidad de la respuesta del entorno al biomaterial implantado (16).

El primer paso en esta respuesta a los implantes implica la adsorción de proteínas, lípidos, azúcares e iones específicos, estableciendo un recubrimiento orgánico responsable de guiar el funcionamiento celular circundante, lo que lleva a la activación de genes específicos de manera biomimética.

La modificación de la superficie del implante permite reducir el tiempo de carga tras la cirugía, lo que acelera el crecimiento y la maduración ósea; obteniendo un crecimiento óseo directamente sobre la superficie del implante; que evita la interposición de capas de proteínas amorfas, obteniendo una mayor área de osteointegración y atrayendo las células presentes en la neoformación ósea, lo que permite una mayor retención del coágulo (17).

Así, las superficies de los implantes de titanio se pueden clasificar en los siguientes grupos: maquinadas, macrotextrizadas, microtexturizadas, nanotexturizadas o biomiméticas (18).

Más recientemente, el desarrollo de superficies nanoestructuradas ha demostrado que pueden aumentar considerablemente la adhesión de las células óseas y también la

producción de matriz ósea necesaria para el proceso de mineralización y mantenimiento del hueso que rodea al implante (19).

Las modificaciones topográficas de los implantes pueden variar desde milímetros hasta nanómetros (20).

Los estudios buscan desarrollar nanoestructuras para implantes osteointegrados y se basan en la arquitectura presente en el hueso, resultando en una mejor organización nanotopográfica tridimensional (21).

Además, las biomoléculas y las células involucradas en la cicatrización temprana interactuarán a nivel nanométrico (22).

Con base en los prometedores resultados de estudios clínicos y preclínicos (23-25) de implantes recubiertos con nanoHA, una empresa brasileña lanzó al mercado implantes con una superficie nanométrica homogénea de hidroxiapatita de 20 NM de espesor (S.I.N. Implant System, São Paulo, Brasil). Los nanocristales de hidroxiapatita funcionan como un catalizador de cicatrización que, en contacto con el coágulo de sangre, aceleran el proceso de cicatrización y aumentan el área de contacto entre hueso e implante en un menor tiempo (Figuras 5-9).

ACCEDA AL LIBRO DEL DR. JUAN JOSÉ SOLER COCCO



Figuras 5-7. Implantes EPIKUT® Cono Morse y hexágono externo universal con superficie biomimética nanométrica.

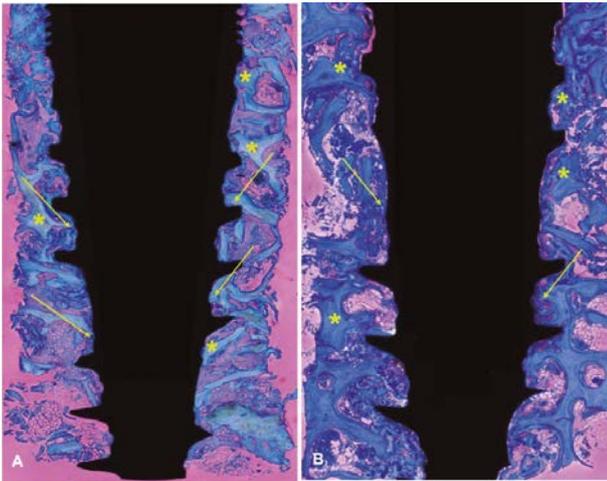


Figura 8. Fotomicrografía del implante Epikut Plus® instalado en hueso de baja densidad. A) Se observa presencia de trabéculas óseas neoformadas en íntimo contacto con la superficie del implante después de 14 días (líneas amarillas). B) Después de 28 días es posible observar una mayor cantidad de hueso neoformado en contacto con el implante entre las roscas, caracterizando la oseointegración. Aumentos: 10X; Coloración: Azul de Toluidina y Fucsina Ácida. * Hueso neoformado.

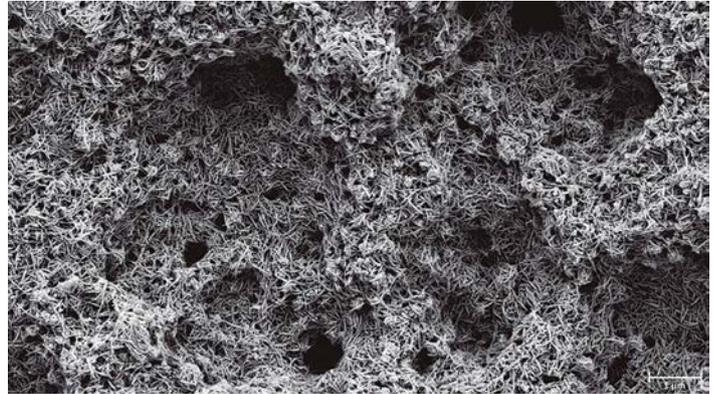


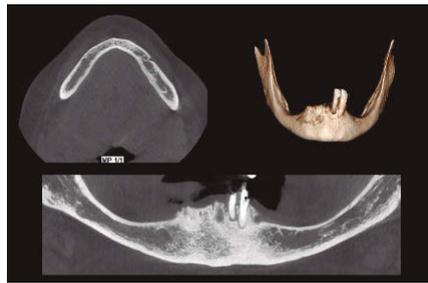
Figura 9. Microscopía electrónica de barrido aumento 100.000X que muestra cristales de hidroxapatita con tamaño, forma y distribución similares al hueso humano para generar biomimética tisular. (Superficie Hanano Prominic, Gotemburgo, Suecia de Epikut Plus® Implant, S:I:N: Implant System, Brasil).

CASO CLÍNICO 1 (Figuras 10-18)

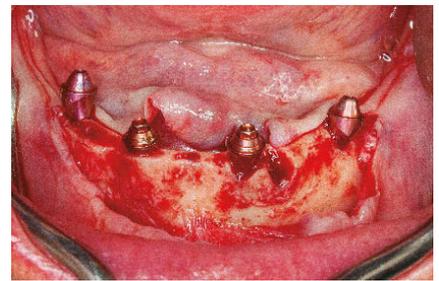
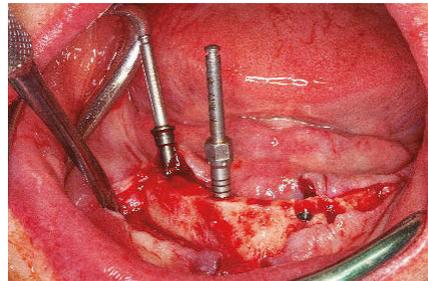
Paciente mujer, caucásica, de 65 años, que acude a nuestra consulta con el objetivo de rehabilitación total implantosoportada inferior. Tras la observación clínica y la evaluación radiográfica mediante ortopantomografía y tomografía computarizada, se propuso como plan de tratamiento un AO4 mandibular. Se identificaron los nervios mentonianos derecho e izquierdo y se creó una plataforma ósea con cirugía piezoeléctrica. Se colocaron dos implantes anteriores axiales Epikut® Cono Morse 3,5 x 11,5 mm y dos implantes posteriores Epikut® Cono Morse 3,5 x 13 mm angulados a 45°. Desde el punto de vista de los componentes protésicos, en los implantes anteriores se utilizaron multi-unit rectos de 3,5

mm y multi-unit angulados de 30° de 3,5 mm en los posteriores. Se realizó ajuste protésico inmediato con confirmación radiográfica por ortopantomografía y tomografía computarizada.

«La reducción de cresta residual es una importante enfermedad oral sin resolver, que causa problemas físicos y psicológicos a millones de personas»



Figuras 10-12.



Figuras 13-15.



Figuras 16-18.

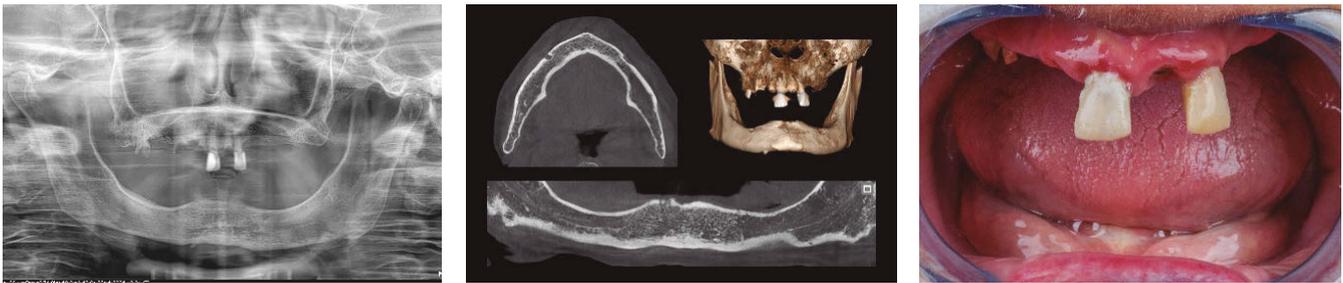
CASO CLÍNICO 2 (Figuras 19-27)

Paciente mujer, caucásica, 80 años, que acude a nuestra cita con el objetivo de rehabilitación total implantosoportada superior e inferior. Tras la observación clínica y evaluación radiográfica mediante ortopantomografía y tomografía computarizada, se propuso como plan de tratamiento un AO6 maxilar y AO4 mandibular.

En el maxilar se creó una plataforma ósea con cirugía piezoeléctrica después de verificar la línea de transición de la sonrisa. Se colocaron dos implantes anteriores Epikut® Cono Morse 3,5

x 13 mm axial (multi-units rectos de 3,5 mm), dos implantes Epikut® Cono Morse 3,5 x 13 mm laterales angulados 45° (dirección postero-anterior) (multi-units angulados 30° de 3,5 mm) y dos implantes Epikut® Cono Morse 3,5 x 13 mm posteriores angulados 45° (dirección anterior-posterior) (multi-unidades angulados 30° 3,5 mm).

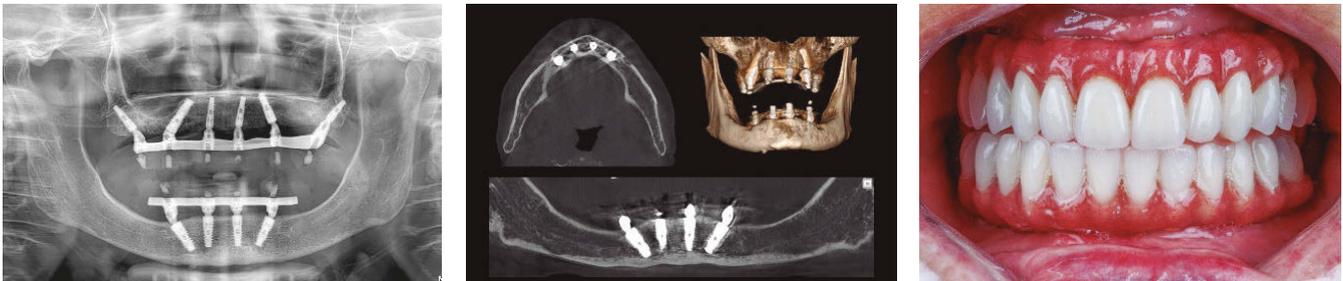
En la mandíbula se identificaron los nervios mentonianos del 3 y 4 cuadrante y se creó una plataforma ósea con cirugía piezoeléctrica. Se colocaron dos implantes axiales anteriores Epikut® Cono Morse 4,5 x 13 mm (multi-units rectos de 2,5 mm)



Figuras 19-21.



Figuras 22-24.



Figuras 25-27.

48

y dos implantes posteriores Epikut® Cono Morse 4,5 x 13 mm angulados a 45° (multi-units 17° de 3,5 mm).

Se realizó función protésica inmediata con prótesis provisional de acrílico y, a los 3 meses, rehabilitación protésica definitiva con estructura de titanio con ajuste pasivo y dientes de acrílico con confirmación radiográfica mediante ortopantomografía y tomografía computarizada.

CONCLUSIÓN

La tasa de reabsorción varía entre diferentes individuos, y dentro del mismo individuo, en diferentes

momentos. La disminución de las crestas residuales debe reconocerse por lo que es. Es una importante enfermedad oral sin resolver que causa problemas físicos y psicológicos a millones de personas en todo el mundo. La RCR es un proceso continuo, progresivo, permanente e incapacitante para el paciente, de origen multifactorial.

El uso de estas nuevas superficies biomiméticas parece traer grandes ventajas desde el punto de vista del tiempo de tratamiento y en la obtención de una mayor superficie de oseointegración. ●

BIBLIOGRAFÍA

1. LAMMIE GA. Reduction of the edentulous ridges. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1960; 10: 605-11.
2. SOBOLIK CF. Alveolar bone resorption. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1960; 10: 612-9.
3. ATWOOD DA. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: A review of the literature. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 1998; 80: 362-4.
4. TIWARI ARUN KUMAR, AHMAD NAEEM, VERMA AK, ALI MARIYAM, DEO KRISHNA, PANDEY KAUSHIK KUMAR. Residual ridge resorption: The unstoppable. *Int J Appl Res* 2016; 2 (2): 169-171.
5. WOELFEL. The effects of complete denture on alveolar mucosa. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1963; 13: 103-7.
6. SOLERI COCCO J.J. ET AL. Clínica y Cirugía del Nervio Dentario Inferior en Implantología. Tratamiento de la Atrofia Mandibular Posterior. *Atlantis Editorial Science & Technology SLL*. 2018, 105-112.
7. MALCHIODI L, MORO T, CATTINA DP, CUCCHI A, GHENSI P, NOCINI PF. Alimplant rehabilitation of the edentulous jaws: Does tilting of posterior implants at an angle greater than 45° affect bone resorption and implant success?: A retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Oct; 20 (5): 867-874. doi: 10.1111/cid.12655. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30048036.
8. DE VICO G, BONINO M, SPINELLI D, SCHIAVETTI R, SANNINO G, POZZI A, OTTRIA L. Rationale for tilted implants: FEA considerations and clinical reports. *Oral Implantol (Rome)*. 2011 Jul; 4 (3-4): 23-33. Epub 2012 Apr 15. PMID: 23277870; PMCID: PMC3530969.
9. GULTEKIN BA, BEDELOGLU E, KOSE TE, MIJIRITSKY E. Comparison of Bone Resorption Rates after Intraoral Block Bone and Guided Bone Regeneration Augmentation for the Reconstruction of Horizontally Deficient Maxillary Alveolar Ridges. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 4987437. doi: 10.1155/2016/4987437. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27847815; PMCID: PMC5101362.
10. CAWOOD JI, HOWELL RA. A CLASSIFICATION OF THE EDENTULOUS JAWS. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1988 Aug; 17 (4): 232-6. doi: 10.1016/s0901-5027(88)80047-x. PMID: 3139793.
11. JENSEN OT, ADAMS MW, BUTURA C, GALINDO DF. Maxillary V-4: Four implant treatment for maxillary atrophy with dental implants fixed apically at the vomer-nasal crest, lateral pyriform rim, and zygoma for immediate function. Report on 44 patients followed from 1 to 3 years. *J Prosthet Dent*. 2015 Dec; 114 (6): 810-7. doi: 10.1016/j.prosdent.2014.11.018. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26344193.
12. AGARWAL R, GARCIA AJ. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 94: 53-62.
13. GEMINI-PIPERNI S, MILANI R, BERTAZZO S, PEPPELENBOSCH M, TAKAMORIER, GRANJEIRO JM, ET AL. Kinome profiling of osteoblasts on hydroxyapatite opens new avenues on biomaterial cell signaling. *Biotechnol Bioeng*. 2014; 111 (9): 1900-5.
14. GEMINI-PIPERNI S, TAKAMORIER, SARTORETTO SC, PAIVA KB, GRANJEIRO JM, DE OLIVEIRA RC, ET AL. Cellular behavior as a dynamic field for exploring bone bioengineering: a closer look at cell-biomaterial interface. *Arch Biochem Biophys*. 2014; 561: 88-98.
15. HENKEL J, WOODRUFF MA, EPARI DR, STECK R, GLATT V, DICKINSON IC, ET AL. Bone Regeneration Based on Tissue Engineering Conceptions-A 21st Century Perspective. *Bone Res*. 2013; 1 (3): 216-48.
16. ROSA MB, ALBREKTSSON T, FRANCISCHONE CE, FILHO HO, WENNERBERG A. Micrometric characterization of the implant surfaces from the five largest companies in Brazil, the second largest worldwide implant market. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28 (2): 358-65.
17. YOON SR, CHA JK, LIM HC, LEE JS, CHOI SH, JUNG UW. De novo bone formation underneath the sinus membrane supported by a bone patch: a pilot experiment in rabbit sinus model. *Clin Oral Implants Res*. 2016.
18. BUSER D, BROGGINI N, WIELAND M, SCHENK RK, DENZER AJ, COCHRAN DL, ET AL. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res*. 2004; 83 (7): 529-33.
19. OH SH, FINONES RR, DARAIO C, CHEN LH, JIN S. Growth of nano-scale hydroxyapatite using chemically treated titanium oxide nanotubes. *Biomaterials*. 2005; 26 (24): 4938-43.
20. HALL J, MIRANDA-BURGOS P, SENNERBY L. Stimulation of directed bone growth at oxidized titanium implants by macroscopic grooves: an in vivo study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005; 7 Suppl 1: S76-82.
21. WEINER S, TRAUB W. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB J*. 1992; 6 (3): 879-85.
22. AUMAILLEY M, GAYRAUD B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med (Berl)*. 1998; 76 (3-4): 253-65.
23. MEIRELLES L, ARVIDSSON A, ANDERSSON M, KJELLIN P, ALBREKTSSON T, WENNERBERG A. Nano hydroxyapatite structures influence early bone formation. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 87 (2): 299-307.
24. JIMBO R, XUE Y, HAYASHI M, SCHWARTZ-FILHO HO, ANDERSSON M, MUSTAFA K, ET AL. Genetic responses to nanostructured calcium-phosphate-coated implants. *J Dent Res*. 2011; 90 (12): 1422-7.
25. SHUNMUGASAMY VC, GUPTA N, PESSOA RS, JANAL MN, COELHO PG. Influence of clinically relevant factors on the immediate biomechanical surrounding for a series of dental implant designs. *J Biomech Eng*. 2011; 133 (3): 031005.