



Rehabilitación oral total con implantes dentales de circonio en una paciente alérgica al titanio. Caso clínico de un estudio clínico en curso

Xavi Oliva, DDS, MSc

Clínica Oliva, Barcelona, España

Josep Oliva, DDS, MSc

Department of Periodontics, University of Barcelona, Barcelona, España

Josep D Oliva, PhD

Clínica Oliva, Barcelona, España



Correspondencia: Dr. Xavi Oliva

Clínica Oliva Dental, Josep Umbert, 126 Granollers, Barcelona, Spain 08402; tel: +34 938705199; e-mail: info@clinicaoliva.com



Resumen

Este artículo describe la rehabilitación oral total de la boca en una paciente alérgica al titanio. La paciente es una joven con amelogénesis imperfecta que presentaba una destrucción dental masiva generalizada.

Se extrajeron todos los dientes de la boca y se colocaron 15 implantes CeraRoot grabados al ácido (superficie ICE®) (7 en el maxilar superior y 8 en el inferior). No se colocaron prótesis provisionales de forma inmediata. Las prótesis provisionales se colocaron 3 meses después de la cirugía y se dejaron en

funcionamiento durante 2 meses. El caso se restauró finalmente con puentes de óxido de circonio (3 puentes en el maxilar superior y otros 3 en el inferior) y capas de porcelana.

El seguimiento a los 3 años mostró una buena estabilidad de los tejidos blandos y del nivel óseo. Los implantes y las restauraciones de óxido de circonio podrían constituir una alternativa para la rehabilitación oral de los pacientes alérgicos al titanio.

(Eur J Esthet Dent 2010;3:302-315)





Introducción

El uso de titanio (Ti) en Medicina y Odontología ha aumentado durante las tres últimas décadas. Las aleaciones de Ti se han utilizado ampliamente en los implantes dentales, endoprótesis, marcapasos, *stents*, aparatos de ortodoncia y monturas de gafas. El material de elección para los implantes dentales es titanio puro debido a su biocompatibilidad e idoneidad bien documentadas para el mecanizado. Este material biocompatible¹ se ha utilizado durante unos 30 años como sustrato para implantes y ha demostrado una tasa de éxito elevada².

La superficie del implante de Ti oxidado tiene un buen comportamiento a la corrosión y buenas propiedades de biocompatibilidad y osteointegración². Por tanto, se ha considerado que el Ti es particularmente adecuado para implantes dentales y protésicos.

Sin embargo, se han descrito casos esporádicos de intolerancia al Ti³⁻¹¹. Las pruebas cutáneas han detectado excepcionalmente reacciones positivas al Ti^{3,6,12}. La prueba del parche, que puede provocar la sensibilización de los linfocitos T nativos, en general se ha validado solamente para el contacto con el antígeno epidérmico, y es relevante principalmente para detectar efectos dérmicos de hipersensibilidad (dermatitis por contacto)¹³. Por otro lado, las pruebas in vitro con el test de transformación linfocitaria (TTL) pueden detectar alérgenos sensibilizados tanto dérmicamente como no dérmicamente. Puesto que es una prueba in vitro, el TTL no puede sensibilizar al paciente. Se ha utilizado con éxito para detectar hiper-

sensibilidad con efectos tanto locales como sistémicos¹⁴⁻¹⁹. Además, varios grupos han documentado la sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y fiabilidad de esta estrategia para detectar la sensibilidad al metal, en particular la versión optimizada del TTL denominada ensayo de inmunoestimulación de la memoria linfocitaria (MELISA®)²⁰⁻²⁶. Así pues, se seleccionó la prueba MELISA para investigar y diagnosticar la hipersensibilidad al Ti en esta paciente.

Una alternativa posible al titanio podrían ser materiales del color de los dientes, como la cerámica^{27,28}. Los materiales cerámicos son altamente biocompatibles y pueden utilizarse como dispositivos dentales²⁹. Un material cerámico que se ha utilizado en el pasado como implante dental es el óxido de aluminio (Al_2O_3)³⁰⁻³². Este material tiene una buena osteointegración pero sus propiedades mecánicas son insuficientes para una carga a largo plazo, y el producto se retiró del mercado.

Recientemente se introdujo otro material cerámico con potencial para el uso futuro como implante dental. El óxido de circonio (ZrO_2), como sustituto metálico, tiene buenas propiedades físicas, como resistencia flexural elevada (900 a 1.200 MPa), dureza (1.200 Vickers), y módulo de Weibull (10 a 12)³³⁻³⁵. Además, su biocompatibilidad como material para implantes dentales se ha demostrado en varias investigaciones realizadas en animales³⁶⁻⁴³. Asimismo, los experimentos realizados in vitro mostraron que el material es capaz de sostener cargas simuladas a largo plazo, aunque parece que las propiedades mecánicas del circonio se ven influidas por la preparación mecánica del material^{40,44,45}. Además,

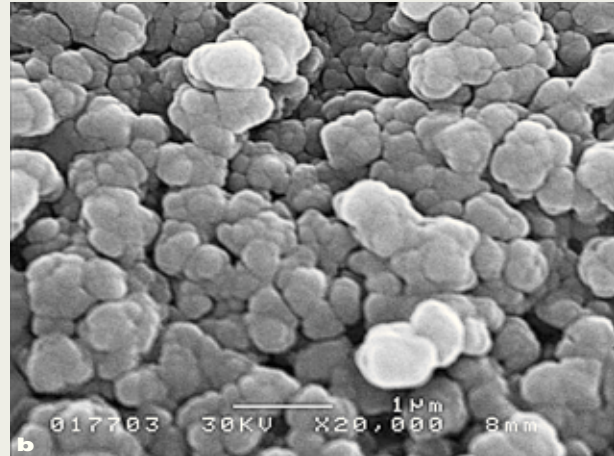
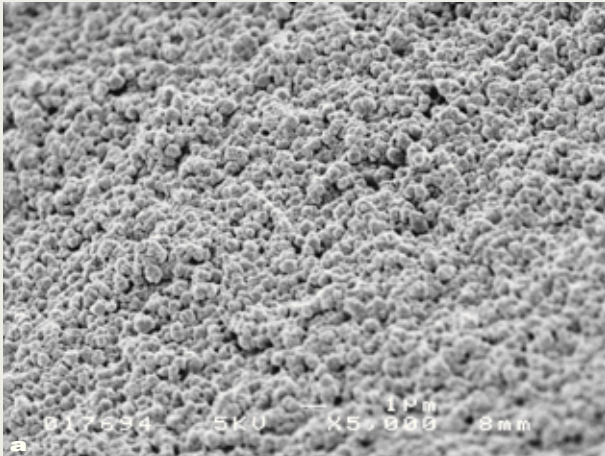


Figura 1 Microfotografía electrónica de barrido de los implantes CeraRoot con superficie ICE. Izquierda: $\times 5.000$; derecha: $\times 20.000$.

la exposición de los implantes de circonio a la boca artificial no ha demostrado efectos estadísticamente significativos en los valores promedio de resistencia a la fractura de los implantes⁴⁵. Kohal y cols.⁴⁶ publicaron el caso de un implante de circonio mecanizado y una corona de circonio en un paciente con un excelente resultado estético. La investigación implantaria moderna muestra que es deseable una topografía de superficie rugosa para aumentar el proceso de integración ósea⁴⁷ pero el mecanizado de los cilindros de circonio resulta en una superficie relativamente lisa. En la misma línea, Sennerby y cols.⁴³ demostraron una mayor resistencia al torque de retirada del implante de las superficies de circonio poroso en conejos, y Gahlert y cols.⁴⁸ obtuvieron resultados similares. En una revisión sistemática, Wenz y cols.⁴⁴ concluyeron que la osteointegración de los implantes Y-TZP (policristal tetragonal de circonio estabilizado con itrio) podría ser comparable a la de los implantes de titanio; las

modificaciones de las superficies tienen el potencial de mejorar la consolidación ósea inicial y la resistencia al torque de retirada; la degradación a baja temperatura podría afectar el comportamiento de los implantes Y-TZP, aunque este punto sigue investigándose; y son necesarios ensayos clínicos a largo plazo para evaluar el rendimiento clínico de los implantes Y-TZP antes de su uso clínico rutinario.

Con respecto al rendimiento a largo plazo de las restauraciones con implantes Y-TZP, pueden existir diferencias importantes entre los sistemas utilizados. Larsson y cols.⁴⁹ informaron de que algunos sistemas podrían presentar una cantidad inaceptable de fracturas de las capas de porcelana.

En una publicación reciente⁵⁰, los autores de este artículo informaron de los resultados preliminares de un año de seguimiento de un estudio clínico en curso con implantes de circonio CeraRoot (Oral Iceberg, Barcelona, España), y el porcentaje de éxitos fue comparable a la



Figura 2 Situación inicial: amplio deterioro dental.



Figura 3 Aspecto oclusal: obsérvese la mínima estructura sana remanente de las coronas dentales.

de los implantes de titanio. Esta investigación en curso comenzó con dos tipos de superficies rugosas (una recubierta y otra no recubierta), y tras el nuevo desarrollo de la superficie grabada al ácido (ICE) también se incluyó en el estudio. Además, los autores de este trabajo⁵¹ han demostrado el potencial estético de este sistema de implantes en un caso con una demanda estética importante. El informe de este caso es parte de la investigación clínica en curso con la superficie ICE (véase la figura 1) y es la primera publicación que informa de una rehabilitación oral de boca completa con implantes y restauraciones de ZrO_2 .

Presentación del caso

Una mujer de 38 años con alergia al titanio y una amelogénesis imperfecta general severa fue referida a nuestro centro para una rehabilitación oral total con implantes de óxido de circonio. La paciente describió que el deterioro de los dientes empezó después de su primer embarazo, a los 28 años y que los descuidó posteriormente ya que no pre-

sentaba dolor. Con respecto a la alergia al titanio, la paciente tenía antecedentes de reacción cutánea inflamatoria, enrojecimiento y prurito al contacto con anillos, pendientes, monturas de gafas y cualquier contacto prolongado con el metal. Por este motivo, su dermatólogo le practicó una prueba de proliferación linfocitaria denominada MELISA (Melisa Medical, Suecia) para obtener un diagnóstico. Las pruebas confirmaron su reacción positiva a diferentes metales entre los que estaba el titanio (IS = 40). Aunque no existe una evidencia científica clara de alergias con implantes dentales de titanio, el dermatólogo de la paciente aconsejó no colocar implantes de titanio ni otra restauración metálica debido a sus antecedentes de reacciones cutáneas. La paciente fumaba 5 cigarrillos diarios y, aparte de la alergia cutánea, no existían otros antecedentes médicos relevantes.

Exploración inicial

La exploración inicial reveló la amplia destrucción de los dientes (figuras 2



Figura 4 Sonrisa en la situación inicial. Obsérvese la sonrisa gingival.

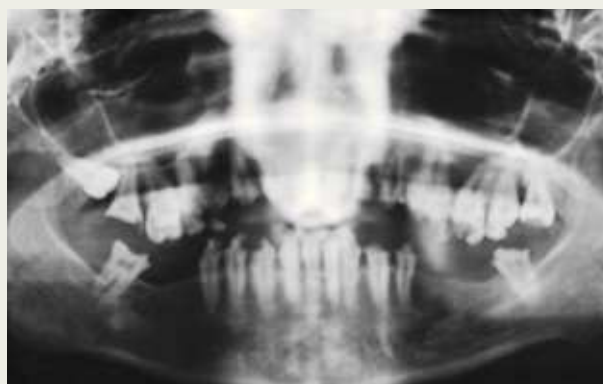


Figura 5 Radiografía panorámica de la situación inicial.

Tabla 1 Tipos e indicaciones de los implantes CeraRoot.

CeraRoot 14	CeraRoot 12	CeraRoot 11	CeraRoot 21	CeraRoot 16
				
Para premolares	Para incisivos laterales superiores e inferiores	Para caninos e incisivos centrales superiores	Para caninos e incisivos centrales superiores de pequeño tamaño	Para molares

y 3); placa dental y gingivitis generalizada; ausencia de bolsas periodontales en cualquier zona de la boca (profundidad del sondaje ≤ 3 mm); y ausencia de los dientes 46, 47, 35, 36 y 37. La estructura restante de los incisivos superiores e inferiores sugirió que la dentición tendría un resalte y sobremordida óptimos, y la línea media dental estaría centrada en la cara y los labios. Existía una pérdida de dimensión vertical oclusal debido a la amplia destrucción dental. La paciente tenía una sonrisa gingival

(figura 4). La radiografía panorámica (figura 5) confirmó la amplia destrucción dental y la preservación de la cresta alveolar, a excepción de una reabsorción moderada en las zonas con ausencia de dientes. Se detectó una lesión periapical crónica en el canino 13. Llegados a este punto, se consideró que la dentición no era restaurable. Se realizaron impresiones en alginato, y se tomaron los registros de las relaciones céntricas y del arco facial para montar los modelos de estudio en el articulador.

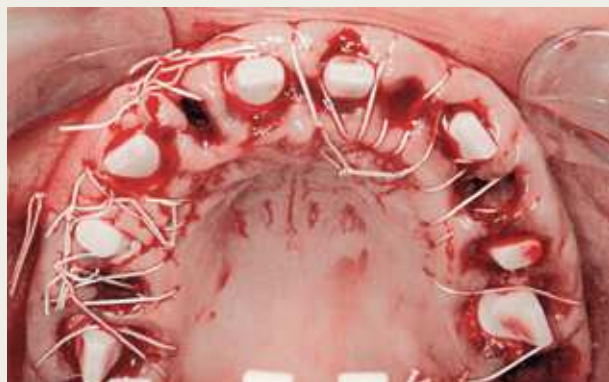


Figura 6 Aspecto oclusal tras la cirugía del maxilar superior.



Figura 7 Aspecto oclusal de la cirugía del maxilar inferior.

Plan terapéutico

La planificación preoperatoria se realizó con un encerado diagnóstico para tener una idea más exacta del objetivo final del tratamiento. Este modelo posteriormente se duplicó para fabricar férulas quirúrgicas al vacío que actuarían como referencia durante la cirugía.

Hubo que extraer todos los dientes y colocar implantes para soportar la rehabilitación oral fija. Se utilizaron implantes y restauraciones de ZrO_2 (sistema Cera-Root, véase la tabla 1). Son implantes de una pieza con cinco formas diferentes dependiendo del diente a restaurar. El plan consistió en extraer todos los dientes del maxilar superior y colocar inmediatamente los implantes, y 15 días después proceder con el maxilar inferior. No se planificaron restauraciones provisionales inmediatas en este caso porque no existe evidencia científica ni resultados a largo plazo sobre rehabilitaciones orales de boca completa con implantes de ZrO_2 y su función inmediata. Se estimó que la fase de cicatrización podría durar unos 3 meses para la integración óptima del implante y la estabilidad de

los tejidos blandos⁵². Además, los autores no se sintieron seguros colocando restauraciones provisionales durante un período largo con cementación temporal, teniendo que hacer frente a descementaciones y a un posible fracaso de los implantes. En los casos complejos, la seguridad del tratamiento es la principal prioridad. Se valoró el riesgo de sobrecargar prematuramente los pilares de los implantes de ZrO_2 y los autores lo consideraron mucho menor que prolongar la utilización de las restauraciones temporales inmediatas.

Se planificaron puentes temporales para una fase posterior (3 meses después de la cirugía), una vez hubieran cicatrizado los tejidos blandos y se hubiese producido la osteointegración del implante.

Cirugía

Se planificó una cirugía mínimamente invasiva con la colocación inmediata del implante sin colgajo en las zonas de extracción siempre que fuera posible, exceptuando el área del canino dere-



cho superior en la que existía un quiste apical, y en las zonas edéntulas posteriores del maxilar inferior. Estas zonas se trataron con un abordaje convencional con colgajo. Dado que la oclusión antigua de la paciente era de clase I, y la línea media era correcta, los implantes se colocaron exactamente en la misma posición e inclinación de la dentición natural (figuras 6 y 7). Sin embargo, en el maxilar superior anterior, la preparación con la fresadora se realizó ligeramente en la pared palatal de la fosa alveolar para captar más hueso palatal y evitar la fenestración del implante en la región apical.

La cirugía comenzó por el maxilar superior. Se extrajeron los incisivos centrales y laterales y se colocaron dos implantes CeraRoot 11 de 12 mm (diámetro de la espira 4,8 a 6 mm). Las zonas de los implantes se prepararon cuidadosamente y se utilizaron férulas quirúrgicas para verificar la posición correcta de los implantes. En la zona anterior es particularmente importante que estos implantes estén orientados hacia el borde incisal para facilitar la restauración con un resultado estético óptimo. Luego se extrajeron los caninos y se colocó otro implante CeraRoot 11 en la zona del diente²³. La lesión periapical y la fístula del canino 13 habían reabsorbido el tercio apical de la placa cortical vestibular. Por este motivo se levantó un colgajo trapecoidal en esta zona. El quiste apical se desbridó cuidadosamente y se irrigó con solución salina. Se colocó un implante CeraRoot 11 y posteriormente se realizó un injerto óseo. El hueso autógeno de las zonas perforadas se colocó inmediatamente en la superficie del implante. Se colocó una segunda capa



Figura 8 Radiografía panorámica postoperatoria.

de Bio-Oss® (Geistlich, Wolhusen, Suiza) sobre el hueso autógeno. Posteriormente se colocó encima una membrana Bio-Gide® (Geistlich) y el colgajo se cerró con suturas Gore-Tex (W L Gore & Associates, Flagstaff, AZ, EE.UU.). Luego se extrajeron los premolares y los molares del maxilar superior. Se colocaron implantes CeraRoot 14 (diámetro de la espira 3,5 a 4,8 mm) en las zonas de los dientes 14, 15 y 24. Dos implantes CeraRoot 11 se colocaron en la zona de los dientes 16 y 26, donde se realizó una elevación de seno con un osteotomo Summer con injerto óseo (Bio-Oss).

Al final de la intervención quirúrgica, los tejidos blandos de alrededor de los implantes y de las fosas de extracción eran muy móviles, y por ese motivo se colocaron suturas en la cresta alveolar para estabilizar los tejidos blandos, especialmente alrededor de los implantes.

Se pidió a la paciente que mantuviese una dieta blanda durante 2 meses para reducir al mínimo la carga sobre los implantes. El riesgo potencial de fracaso del implante tras una carga prematura se comentó claramente con la paciente y ella expresó su compro-



miso total con el tratamiento y la pauta postoperatoria.

Se aconsejó a la paciente que dejara de fumar durante 15 días antes y después de la cirugía. La radiografía panorámica postoperatoria reveló una buena posición de los implantes (figura 8).

La paciente fue citada 15 días después para la cirugía del maxilar inferior. Las extracciones se realizaron sin necesidad de levantar ningún colgajo y se colocaron implantes (CeraRoot 14) de forma inmediata en las fosas de extracción de los dientes 45, 44, 43, 33 y 34 (figura 7). Se colocaron suturas para cerrar las fosas de extracción en la región incisal. Los implantes de las zonas de los dientes 47 y 37 se colocaron tras levantar un colgajo desde la zona del primer al tercer molar. Se colocaron suturas para cerrar la herida. La paciente recibió instrucciones idénticas a las descritas tras la cirugía del maxilar superior.

Período de cicatrización

Durante el período de cicatrización, se solicitó a la paciente que mantuviera una higiene periódica tras las comidas con un cepillo de dientes quirúrgico blando. Quince días después de la cirugía se retiraron los puntos del maxilar inferior. Tres semanas después de la cirugía, el aspecto clínico de los tejidos blandos era muy satisfactorio. Dos meses después de la cirugía, el tejido blando había cicatrizado (figura 9). Se evaluaron los implantes y no se apreció dolor a la percusión ni movilidad.

Restauración temporal

Dos meses después de la cirugía algunos implantes presentaron tejido blando por encima del hombro de los implantes. Este tejido blando se extirpó con ayuda de un bisturí eléctrico y se tomaron impresiones directamente con un poliéter (Impregum™, 3M ESPE, Neuss, Alemania) y sin ninguna preparación implantaria. Se realizó un encerado de boca completa (figura 10), y con éste una llave de silicona que se rellenó con un material base de resina de curado dual (Protemp™ Garant, 3M ESPE) y se adaptó al maxilar superior e inferior. Luego la restauración temporal se pulió y se cementó en los implantes con cemento GC Temp (GC America Alsip, IL, EE.UU.) (figura 11).

La paciente pudo adaptarse a la nueva oclusión y la nueva dimensión vertical mientras se puso especial atención en verificar la estabilidad del patrón de oclusión, así como a la estética y la fonética con transcurso del tiempo. Teniendo esto en cuenta, la oclusión de la paciente se evaluó cada semana durante 1 mes. Se realizaron pequeños ajustes de la oclusión y la estética necesarios para obtener una situación idónea para las restauraciones finales.

Reconstrucción final

Las impresiones finales se tomaron directamente con un poliéter (Impregum) sin necesidad de preparar ningún pilar implantario ni utilizar hilos de retracción. La restauración temporal actuó como guía para diseñar los puentes finales de circonio (CeraCrown, Oral



Figura 9 Aspecto del tejido blando 2 meses después de la cirugía.



Figura 10 Encerado de la rehabilitación provisional.



Figura 11 Provisionales de resina 3 meses después de la cirugía.



Figura 12 Cementación de los puentes de ZrO_2 .



Figura 13 Obsérvese la estabilidad de los tejidos blandos durante el seguimiento a los 3 años.



Figura 14 Radiografía panorámica durante el seguimiento a los 3 años.



Figura 15 Aspecto de la sonrisa durante el seguimiento a los 3 años.



Figura 16 Vista lateral de la sonrisa.

Iceberg), que se fabricaron finalmente con una técnica de estratificación de la cerámica (IPS e-max, Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein). Los 6 puentes se cementaron con cemento de ionómero de vidrio reforzado con resina (FujiCEM, GC America). El caso se finalizó con una guía incisal anterior y una guía lateral cuspídea (figura 12).

Seguimiento

Tres años después de la cementación final los implantes y puentes de ZrO_2 eran estables y la paciente expresó su satisfacción (figura 13). La radiografía panorámica (figura 14) muestra la precisión del ajuste marginal de la restauración y la estabilidad del nivel óseo alrededor del implante. La sonrisa gingival (figura 15) y el soporte labial mejoraron (figura 16).

Discusión

Los implantes dentales de titanio son en la actualidad el *gold standard* de las

rehabilitaciones orales. No obstante, en los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a los metales, debe considerarse el diagnóstico de alergias con el TTL. Esta prueba ha demostrado ser la mejor forma de diagnosticar alergias cutáneas y sistémicas al Ti, aunque no se ha demostrado científicamente su relación con los implantes dentales de Ti.

Los implantes de ZrO_2 pueden ser una buena alternativa a los implantes de Ti en los casos adecuados. La biocompatibilidad del ZrO_2 está generalmente aceptada y parece que la superficie rugosa de los implantes de ZrO_2 ha mejorado las puntuaciones del contacto hueso-implante en comparación con la superficie lisa de los implantes de ZrO_2 . Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de la superficie CeraRoot grabada al ácido (ICE) todavía tiene que demostrarse. Las propiedades mecánicas de los implantes dentales de ZrO_2 también se han estudiado en diferentes publicaciones. Se ha demostrado que los implantes de ZrO_2 tienen la resistencia suficiente para ser utilizados como implantes dentales. Sin embargo, la preparación con fresas de diamante podría



alterar esta resistencia mecánica y comprometer la integridad de los implantes a largo plazo⁴⁵. Por este motivo, es prudente utilizar los implantes dentales de ZrO₂ que no requieren preparación. La degradación de los implantes Y-TZP con las bajas temperaturas, y el astillado de los recubrimientos de cerámica son aspectos que se siguen investigando.

No se colocó ninguna restauración temporal durante la fase de cicatrización de este caso, hasta que los implantes hubieron adquirido una buena osteointegración. En la actualidad no se dispone de evidencia científica, experiencia o resultados a largo plazo que apoyen la función inmediata con los implantes de ZrO₂ en rehabilitaciones orales de boca completa. Por este motivo, los autores decidieron no realizar una provisionalización ni función inmediatas. Los autores consideraron este caso muy desafiante y así se lo manifestaron a la paciente. Para evitar una función prematura y la sobrecarga de los implantes, especialmente en las zonas injertadas, la paciente se mantuvo con una dieta blanda durante 2 meses hasta que finalizó la osteointegración completa. Si bien este protocolo, sin ninguna provisionalización inmediata, podría no ser aceptado por la mayoría de los pacientes actuales, puede estar indicado en abordajes terapéuticos especiales en casos como éste. Además, las investigaciones futuras también pueden validar la provisionalización inmediata de los implantes de ZrO₂ como un posible protocolo terapéutico. El riesgo potencial del fracaso del implante podría haberse reducido realizando las cirugías por cuadrantes o incluso por sextantes. Sin embargo, el tiempo total de tratamiento hubiese aumentado mucho. Por

ultimo, el riesgo de fracaso del implante debido a una sobrecarga prematura se consideró aceptable y razonable dado el compromiso de la paciente con el tratamiento.

Con respecto al pronóstico de los implantes de ZrO₂ CeraRoot con superficie ICE, no existen datos clínicos publicados a largo plazo. Este caso clínico forma parte de un estudio clínico en curso⁵⁰ cuyos resultados preliminares han sido publicados con anterioridad. El seguimiento durante 5 años de más de 800 implantes ha sido recientemente publicado, con una tasa de éxito de cerca del 95 %. Además, no se ha informado de fracturas implantarias, periimplantitis o pérdida de hueso. Desde el punto de vista protésico, no se han producido fracturas de ninguna subestructura de circonio, y el astillado de los recubrimientos de cerámica fue muy raro. Esto se atribuyó al buen diseño de los armazones de circonio, con especial atención al correcto soporte de la porcelana en los aspectos oclusal, lingual e interproximal de las restauraciones.

Conclusiones

A pesar de que este trabajo sólo presenta un caso clínico de un estudio clínico en curso, demuestra que incluso los casos complejos y con una elevada demanda estética pueden tratarse de forma satisfactoria con implantes y restauraciones de ZrO₂. Según la información de que disponen los autores, este artículo es el primero que informa de una rehabilitación oral total con implantes de ZrO₂ y restauraciones de ZrO₂. Aunque



la escasa evidencia científica disponible con respecto a los implantes de ZrO₂ es muy prometedora, son necesarias investigaciones a largo plazo para demostrar el éxito, la estabilidad y la integridad de los implantes CeraRoot con superficie ICE.

Bibliografía

1. Kasemo B, Lausmaa J. Biomaterials and implant surfaces: a surface science approach. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3: 247-259.
2. Kasemo B, Lausmaa J. Biomaterials and interfaces. In: Naert I, van Steenberghe D, Worthington P (eds). *Osseointegration in Oral Rehabilitation*. London: Quintessence, 1993:63-75.
3. Abdallah HI, Balsara RK, O'Riordan AC. Pacemaker contact sensitivity: clinical recognition and management. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1017-1018.
4. Berglund F, Carlmark B. Yellow nail syndrome in patients with titanium and gold implants. *Toxicol Lett* 1999;S1:53.
5. Dörner T, Haas J, Loddenkemper C, Von Baehr V, Salama A. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:53-56.
6. Lalor PA, Revell P, Gray AB, Wright S, Railton GT, Freeman MA. Sensitivity to titanium: a cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:25-28.
7. Thomas P, Bandl W-D, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness *in vitro*: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2006;55:199-202.
8. Viraben R, Boulinguez S, Alba C. Granulomatous dermatitis after implantation of a titanium containing pacemaker. *Contact Dermatitis* 1995;33:437.
9. Du Preez LA, Bütow KW, Swart TJ. Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy? Report of a case. *SADJ* 2007;62:24-25.
10. Flatebø RS, Johannessen AC, Grønningsaeter AG, Bøe OE, Gjerdet NR, Grung B, Leknes KN. Host response to titanium dental implant placement evaluated in a human oral model. *J Periodontol* 2006;77:1201-1210.
11. Holgers KM, Thompson P, Tjellström A. Persistent irritation of the soft tissue around an osseointegrated titanium implant. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994;28: 225-230.
12. Peters MS, Schroeter AL, van Hale HM, Broadbent JC. Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 1984;11:214-218.
13. Koch P. Kontakallergien bei Metallarbeitern (in German). *Dermatosen Occup Environ* 1996;44:62-67.
14. Halpern B, Amache N. Diagnosis of drug allergy *in vitro* with the lymphocyte transformation test. *J Allergy* 1967;40:168-181.
15. Müller K. BfArM verfolgt Strategien der Vergangenheit (in German). *Z f Umweltmed* 2002;3: 128-133.
16. Müller KE. Zwei Episoden eines Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Roxithromycin und Mercurius solubilis (in German). *Umwelt Medizin Gesell* 2003;16:101-102.
17. Müller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: Clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(Suppl 1):31-35.
18. Stejskal VDM, Forsbeck M, Nilsson R. Lymphocyte transformation test for diagnosis of isothiazolinone allergy in man. *J Invest Dermatol* 1990;94:798-802.
19. Warrington RJ, Tse KS. Lymphocyte transformation studies in drug hypersensitivity. *Can Med Assoc J* 1979;120:1089-1094.
20. Bartram F, Donate H-P, Müller K y cols. Significance of the patch test and the lymphocyte transformation test in the diagnostics of type IV sensitization. Statement of the German Professional Association for Environmental Medicine (in German with English abstract). *J Lab Med* 2006;30:101-106.
21. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:428-436.
22. Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A y cols. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuro Endocrinol Lett* 1999;20:289-298.
23. Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M. MELISA – an *in vitro* tool for the study of metal allergy. *Toxicol In Vitro* 1994;8:991-1000.
24. Valentine-Thon E, Schiwarz H-W. Validity of MELISA® for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:57-64.
25. Valentine-Thon E, Sandkamp M, Müller K, Guzzi G, Hartmann T. Metallsensibilisierung: Nachweis, Validierung und Verlaufskontrolle mittels Lymphozyten-Transformations-Test (LTT-MELISA®) (in German). *Zs f Orthomol Med* 2005;1:12-15.
26. Valentine-Thon E, Müller K, Guzzi G, Kreisel S, Ohnsorge P, Sandkamp M. LTT-MELISA® is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(Suppl 1):17-24.



27. Heydecke G, Kohal R, Glaser R. Optimal esthetics in single-tooth replacement with the Re-Implant system: a case report. *Int J Prosthodont* 1999;12:184-189.
28. Wohlwend A, Studer S, Schärer P. The zirconium oxide abutment—a new all-ceramic concept for esthetically improving suprastructure in implantology (in German). *Quintessenz Zahntech* 1996;22:364-381.
29. Silva VV, Lameiras FS, Lobato ZI. Biological reactivity of zirconia-hydroxyapatite composites. *J Biomed Mater Res* 2002;63:583-590.
30. Schulte W, d'Hoedt B. 13 years of the Tübingen implant system made by Frialit—additional results (in German). *Zeitschrift Zahnärztliche Implantologie* 1988;3:167-172.
31. Schulte, W. The intra-osseous Al₂O₃ (Frialit) Tübingen Implant. Developmental status after eight years (I-III). *Quintessence Int* 1984;15:1-39.
32. De Wijs FLJA, Van Dongen RC, De Lange GL. Front tooth replacement with Tübingen (Frialit) implants. *J Oral Rehabil* 1994;21:11-26.
33. International Organization for Standardization. Implants for surgery—ceramic materials based on Yttria stabilized tetragonal zirconium (Y-TZP). ISO 13356, 1997.
34. Piconi C, Burger W, Richter HG y cols. Y-TZP ceramics for artificial joint replacements. *Biomaterials* 1998;19:1489-1494.
35. Stevens R. Zirconia and Zirconia Ceramics. An Introduction to Zirconium, ed 2. London, Litho 2000, 1986:1-51.
36. Albrektsson T, Hansson HA, Ivarsson B. Interface analysis of titanium and zirconium bone implants. *Biomaterials* 1985;6:97-101.
37. Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconium endosseous implant in initial bone healing. *J Prosthet Dent* 1993;69:599-604.
38. Akagawa Y, Hosokawa R, Sato Y, Kamayama K. Comparison between freestanding and tooth-connected partially, stabilized zirconium implants after two years' function in monkeys: a clinical and histological study. *J Prosthet Dent* 1998;80:551-558.
39. Ichikawa Y, Akagawa Y, Nikai H. Tissue compatibility and stability of a new zirconium ceramic *in vivo*. *J Prosthet Dent* 1992;68:322-326.
40. Kohal RJ, Papavasiliou G, Kamposiora P, Tripodakis A, Strub JR. Three-dimensional computerized stress analysis of commercially pure titanium and yttrium-partially stabilized zirconium implants. *Int J Prosthodont* 2002;15:189-194.
41. Kohal RJ, Hürzeler MB, Mota LF, Klaus G, Caffesse RG, Strub JR. Custom-made root analogue titanium implants placed into extraction sockets: an experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:386-392.
42. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub J. Loaded custom-made zirconium and titanium implants show similar osseointegration. *J Periodontol* 2004;75:1262-1268.
43. Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M. Bone tissue responses to surface-modified zirconium implants: a histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7(Suppl 1):13-20.
44. Wenz HJ y cols. Osseointegration and clinical success of zirconia dental implants: a systematic review. *Int J Prosthodont* 2008;21:27-36.
45. Andreietelli M. Survival rate and fracture resistance of zirconium dioxide implants after exposure to the artificial mouth: an *in-vitro* study. Inaugural dissertation [thesis]. Freiburg: Universität Freiburg, 2006.
46. Kohal RJ, Klaus G. A zirconium implant/zirconium crown system: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:147-153.
47. Wennerberg A. On surface roughness and implant incorporation [thesis]. Göteborg: University Göteborg, 1996.
48. Gahlert M, Gudehus T, Eichhorn S, Steinhäuser E, Knia H, Erhardt W. Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconium implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:662-668.
49. Larsson C, Vult von Steyern P, Sunzel B, Nilner K. All-ceramic two- to five-unit implant-supported reconstructions: a randomized, prospective clinical trial. *Swed Dent J* 2006;30:45-53.
50. Oliva J, Oliva X, Oliva DJ. One-year follow-up of first consecutive 100 zirconium dental implants in humans: a comparison of two different rough surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22: 430-435.
51. Oliva J, Oliva X, Oliva DJ. Zirconia implants and all-ceramic restorations for the esthetic replacement of the maxillary central incisors. *Eur J Esthet Dent* 2008;2:174-185.
52. Kois JC, Kan JY. Predictable peri-implant gingival aesthetics: surgical and prosthodontic rationales. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001;13:691-698; quiz 700, 721-722.