

Revisión sistemática

Radioterapia y riesgo de supervivencia en implantes dentales: resumen de revisiones sistemáticas

Héctor Fuentes-Barría^{1,2*} y Raúl Aguilera-Eguía³

¹Escuela de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello. Concepción, Chile. ²Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Central de Chile. Santiago, Chile. ³Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina. Carrera de Kinesiología. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 29 de enero de 2023

Aceptado: 29 de marzo de 2023

Palabras clave:

Radioterapia, implante dental, supervivencia, efectos adversos.

Keywords:

Radiotherapy, dental implants, survival, adverse effects.

R E S U M E N

La radioterapia es el principal factor de riesgo para la rehabilitación oral con implantes. El objetivo de este trabajo fue evaluar, mediante un resumen de revisiones sistemáticas, la supervivencia de los implantes colocados en mandíbulas irradiadas comparadas con mandíbulas no irradiadas. Se realizó una búsqueda electrónica entre 2018 y 2022 en las bases de datos Medline / Pubmed, Scopus y la Web of Science, con la estrategia de búsqueda "Radiotherapy AND Dental Implants AND survival", seleccionándose solo revisiones sistemáticas con metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y/o observacionales. Se identificaron 38 registros de los cuales después de aplicar los criterios de elegibilidad se analizaron seis, cuyos resultados mostraron una correlación entre la radioterapia y el fracaso de implantes dentales, siendo la tasa de supervivencia del implante reportada mayor en zonas no irradiadas en comparación a zonas irradiadas. No obstante, estas diferencias entre hueso radiado y no radiado se reducen a medida que pasa el tiempo, mientras que la incidencia de efectos adversos como la osteorradionecrosis es bajo.

Radiotherapy and survival risk in dental implants: overview of systematic reviews

A B S T R A C T

Radiotherapy is the main risk factor for oral rehabilitation with implants. The objective of this work was to evaluate, through a overview of systematic reviews, the survival of implants placed in mandibles irradiated compared with non-irradiated mandibles. An electronic search was carried out between 2018 and 2022 in the Medline / Pubmed, Scopus and Web of Science databases with the search strategy "Radiotherapy AND Dental Implants AND survival", selecting only

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: hectorfuentesbarria@gmail.com (Héctor Fuentes-Barría).

<http://dx.doi.org/10.20986/recom.2023.1426/2023>

1130-0558/© 2023 SECOM CyC. Publicado por Inspira Network. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

systematic reviews with meta-analysis of randomized clinical studies and/or or observational. Thirty-eight records were identified, of which six were analyzed after applying the eligibility criteria. Their results showed a confirmation between radiotherapy and dental implant failure, with the reported implant survival rate being higher in non-irradiated areas compared to non-irradiated areas. irradiated. However, these differences between radiated and non-radiated bone reduce as time goes by, while the incidence of adverse effects such as osteoradionecrosis is low.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se sabe que el tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello genera a menudo una insatisfacción producto de sus implicancias sobre las habilidades orales (comunicación y masticación), donde la radioterapia (RT) de haz externo en dosis cercanas a los 50 Grays (Gy) se ha posicionado como el segundo método más utilizado de tratamiento solo superado por el procedimiento quirúrgico¹⁻⁶.

En este sentido, se ha sugerido a la rehabilitación dental con implantes osteointegrados como el estándar de oro para el tratamiento de insatisfacciones de comunicación y masticación vinculadas al cáncer. No obstante, a pesar de esto, aún existe reticencia en torno a su uso debido a algunas contraindicaciones sobre el proceso de osteointegración (retención, estabilidad, funcionalidad y estética del implante)¹⁻⁷. Respecto a esto, se sabe que la RT destruye los osteoblastos, además de generar disminuciones sobre la vascularización, pudiendo conducir al desarrollo de osteoradionecrosis¹⁻⁶.

En la actualidad existen muchos interrogantes en torno a los tiempos de implantación y supervivencia en función del sitio de implantación, donde los tratamientos post-RT se han vuelto un eslabón fundamental para la obtención de respuestas, tanto a mediano como largo plazo, siendo el rol de los implantes en base a titanio fundamental para la delineación tumoral en dientes adyacentes^{3,4,8,9}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo

El objetivo de este estudio sobre revisiones sistemáticas fue evaluar la supervivencia de los implantes dentales colocados en mandíbulas irradiadas, comparada con mandíbulas no irradiadas. Este resumen fue basado en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones en concordancia con el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)^{10,11}.

Criterios de elegibilidad

La elegibilidad de los estudios incluyó la metodología del acrónimo P.I.C.O (Participantes, Intervención, Comparación y Outcome [o resultado de interés]), considerando los siguientes criterios de inclusión:

- **P:** población oncológica con implantes dentales de titanio.
- **I:** zonas irradiadas con cualquier protocolo de RT en base a haz externo, braquiterapia o radioisótopo.
- **C:** zonas no irradiadas.
- **O:** tasa de supervivencia y/o fracaso implantario.

Adicionalmente, se excluyeron todas las revisiones sistemáticas sin metanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA) y/o observacionales, además de otros diseños metodológicos.

Fuentes de datos y búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones sistemáticas entre los años 2018 y 2022; esto con el fin de considerar solo la evidencia resiente respecto al tema. La búsqueda consideró a las bases de datos Medline / PubMed, Scopus y Web of Science. La búsqueda se realizó en enero de 2023. La estrategia fue construida con base en los términos Medical Subject Headings (MeSH): "Radiotherapy", "Dental Implants" y "survival" en conjunto con el operador booleano "AND", de modo tal que se utilizó para todas las búsquedas la siguiente estrategia: "Radiotherapy AND Dental Implants AND survival", siendo la búsqueda limitada a los filtros "Review Article" en la Web of Science, "Meta-Analysis" en Medline / Pubmed y "Review" en Scopus.

Selección de estudios y recopilación de datos

Los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos seleccionados fueron revisados de forma independiente por dos investigadores, siendo los desacuerdos con respecto a la inclusión de un artículo decidido por consenso. El proceso de extracción y síntesis de datos se centró en la siguiente información: autor principal, título, diseño de estudio, año de publicación, población analizada, protocolo de RT usado, objetivo, resultados de interés y la conclusión del trabajo. Adicionalmente, se contactó a los autores correspondientes si algunos datos no estaban disponibles.

Evaluación de calidad metodológica

Los estudios incluidos en el presente resumen se evaluaron para el riesgo de sesgo según The Assessing the Methodological Quality of Systematic Review The Development Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)¹². Esta

herramienta consta de 16 ítems y tiene la validez de contenido para medir la calidad metodológica, además de la fiabilidad de las revisiones sistemáticas; a cada uno de los 16 ítems se le asigna una puntuación de 1 si cumple el criterio específico o una puntuación de 0 si no cumple el criterio, no es clara o no es aplicable, definiendo de esta forma si el artículo posee una calidad metodológica baja (≤ 8 puntos), media (≤ 12 puntos) o alta (> 12 puntos). La valoración de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue revisada de forma independiente por dos investigadores y los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

RESULTADOS

Estrategia de búsqueda

En la Figura 1 se observa el resultado de la búsqueda preliminar, donde se recuperaron 38 registros, siendo eliminados 18 por duplicado, donde después del cribado realizado en la lectura de título y resumen se eliminaron otros 13 artículos por no considerarse relevantes para el objetivo de estudio, resultando 7 escritos potencialmente elegibles. Los 7 artículos de interés se sometieron a una lectura a texto completo, donde se excluyó una revisión por no estar disponible el texto completo (artículo de pago)¹³, siendo los seis artículos restantes incluidos para su análisis cualitativo^{2,4,5,14-16}.

Resultados de interés principal

En la Tabla I se muestran los principales hallazgos de las revisiones analizadas, donde Lu y cols.⁴ reportan una correlación entre la RT y el fracaso de los implantes dentales (riesgo relativo [RR] = 2,09, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,68 a 2,61), siendo este factor de riesgo ratificado por:

- Gupta y cols.², quienes muestran que los implantes colocados sobre tejido óseo no irradiado tienen una tasa de supervivencia mayor (93,9 %) a los implantes en zonas irradiadas (85,8 %), siendo los efectos adversos y el fracaso de los implantes relacionado a sitios irradiados con un Odds Ratio (OR) de 2,95 (IC 95 %; 1,93 a 4,50) después de entre 6 a 120 semanas.
- Toneatti y cols.⁵, después de un seguimiento promedio de 37,7 meses, observan una tasa de supervivencia sobre el implante del 97 % (IC 5 %, 95,2 %; IC 95 %, 98,3 %) en pacientes no irradiados y del 91,9 % (IC 5 %, 87,7 %; IC 95 %, 95,3 %) tras un seguimiento medio de 39,8 meses.
- Shokouhi y cols.¹⁴ aprecian que los implantes colocados en hueso no irradiado tienen una tasa de supervivencia significativamente mayor durante un seguimiento medio de 1 a 3,8 años con un OR de 4,77 (IC 95 %; 2,57 a 8,89).
- Kende y cols.¹⁵ plasman una tasa de supervivencia del 82,47 % y 89,37 % en maxilares irradiados y no irradiados respectivamente tras un seguimiento medio de 52,5 meses, presentando un OR = 0,24 (IC 95 %; 0,14 a 0,40).

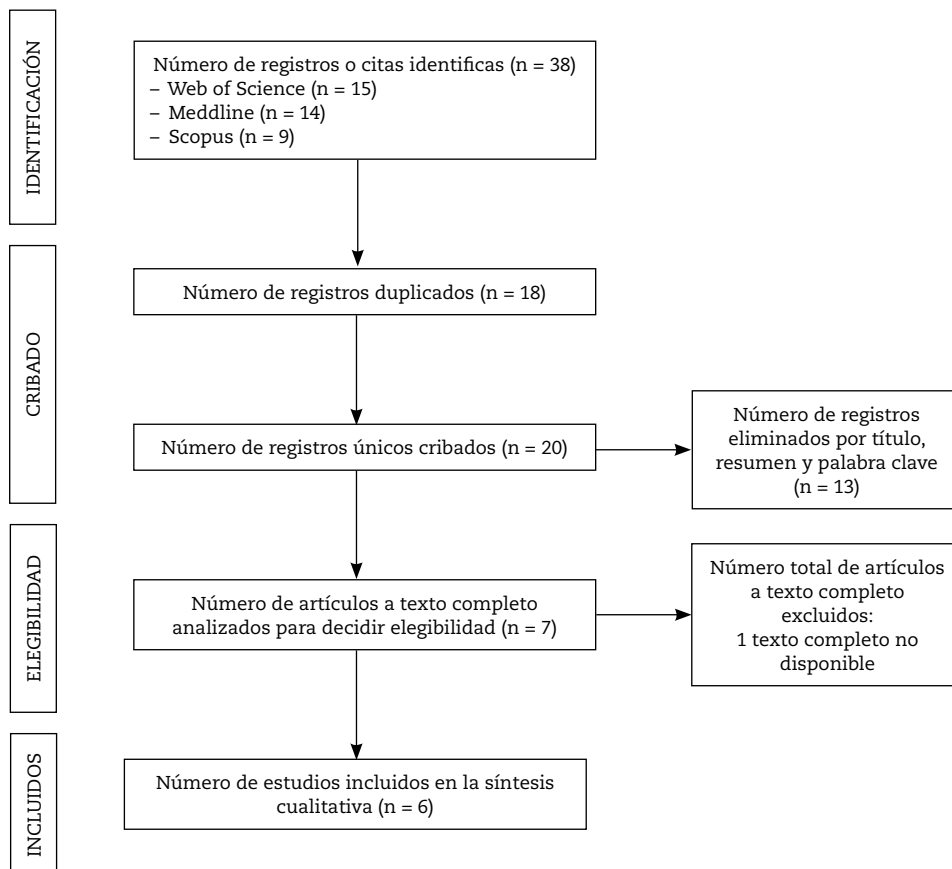


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

Tabla I. Características de los estudios incluidos.

Autor principal	Objetivo	Tasa de supervivencia o fracaso OR / RR (IC 95%: I ²)
Gupta ²	Comparar la tasa de supervivencia de los implantes en sitios de cáncer de cabeza y cuello irradiados y no irradiados, y discutir los resultados	Irradiado vs. no irradiado 2,95 (1,93 a 4,50; I ² : 50 %)
Lu ⁴	Explorar la correlación entre los factores de riesgo y el fracaso del tratamiento de restauración con implantes orales	Irradiado vs. no irradiado 2,09 (1,68 a 2,61; I ² : 71,6 %)
Toneatti ⁵	Evaluar la supervivencia de los implantes dentales, calcular la tasa de incidencia de osteorradionecrosis y evaluar los factores de riesgo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello irradiados	Irradiado 97 % (IC 5 %, IC 95,2 %, IC 95 %, IC 98,3 %) No irradiado 91,9 % (IC 5 %; IC 87,7 %; IC 95 %, IC: 95,3 %)
Shokouhi ¹⁴	Evaluar si la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello afecta la supervivencia de los implantes dentales y discutir los detalles de los factores de influencia pertinentes	Irradiado vs. no irradiado 4,77 (2,57 a 8,89; I ² : 0 %)
Kende ¹⁵	Exponer la evidencia disponible sobre el papel de los implantes dentales en la rehabilitación funcional de la cavidad oral después del debilitamiento por cirugías de mandíbula producto de cáncer oral seguidas de radioterapia	Irradiado vs. no irradiado 0,24 (0,14 a 0,40; I ² : 73 %)
Schiegnitz ¹⁶	Comparar la supervivencia del implante en huesos irradiados y no irradiado e investigar los factores de riesgo potenciales para el tratamiento con implante en pacientes con cáncer oral	Irradiado vs. no irradiado 2,26 (1,50 a 3,40; I ² : 47 %)

Fuente: Elaboración propia en base a los trabajos de Gupta y cols.², Lu y cols.⁴, Toneatti y cols.⁵, Shokouhi y cols.¹⁴, Kende y cols.¹⁵ y Schiegnitz y cols.¹⁶.

– Schiegnitz y cols.¹⁶ observan una supervivencia global media del implante del 87,8 %, siendo la tasa significativamente mayor de fracaso del implante en el hueso irradiado en comparación con el hueso no irradiado OR = 1,97 (IC 95 %; 1,63 a 2,37), además de ser estos más propensos a fallar en comparación a las zonas no irradiada OR = 2,26 (IC 95 %; 1,50 a 3,40).

Evaluación metodológica

En la Tabla II se aprecia la valoración metodológica y riesgo de sesgo de los seis estudios analizados según la herramienta AMSTAR-2, donde solo el estudio de Lu y cols.⁴ no determinó su pregunta de investigación y criterios de inclusión en base al acrónimo P.I.C.O. (ítem 1), mientras que solo tres estudios^{5,15,16} especifican una declaración explícita sobre la realización y

registro de un protocolo previo al estudio (ítem 2), así como también los seis estudios^{2,4,5,14-16} presentan una justificación parcial sobre el porqué de los diseños incluidos (ítem 3).

Respecto a la búsqueda de información, cinco estudios^{2,4,5,14,15} usaron al menos dos bases de datos relevantes a través de una estrategia con restricciones justificadas (ítem 4), mientras que solo dos estudios^{2,15} realizaron tanto una selección como una extracción de datos por duplicado (ítem 5 e ítem 6).

En cuanto a la elegibilidad, dos estudios^{4,15} proporcionan en forma parcial una lista y justificación de todos los estudios potencialmente relevantes evaluados por texto completo que fueron excluidos de la revisión, mientras que los cuatro restantes^{2,5,14,16} no proporcionan datos (ítem 7), siendo la descripción de todos los estudios analizados reportadas en forma exhaustiva (ítem 8), donde los seis estudios^{2,4,5,14-16} aplicaron técnicas satisfactorias para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en sus revisiones (ítem 9). Sin embargo, ninguno de

Tabla II. Evaluación y valoración metodológica de los estudios incluidos.

Autor principal	Dimensiones AMSTAR-2																Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Gupta ²	S	N	SP	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	12
Lu ⁴	N	N	SP	S	N	S	SP	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10
Toneatti ⁵	S	S	SP	S	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	11
Shokouhi ¹⁴	S	N	SP	S	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10
Kende ¹⁵	S	S	SP	S	S	S	SP	S	S	N	S	S	S	S	S	S	13
Schiegnitz ¹⁶	S	S	SP	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10

Calidad metodológica baja (≤ 8 puntos), media (≤ 12 puntos) y alta (> 12 puntos). Elaboración propia en base a AMSTAR¹².

los autores^{2,4,5,14-16} reportó las fuentes de financiación de los estudios incluidos en sus respectivas revisiones (ítem 10).

Todos los estudios^{2,4,5,14-16} plasman un metanálisis con métodos apropiados para la combinación estadística de resultados (ítem 11), siendo evaluados e interpretados el impacto potencial del riesgo de sesgo sobre los resultados del metanálisis, proporcionando una explicación satisfactoria sobre la heterogeneidad y magnitud del sesgo de publicación, además de informar cualquier potencial fuente de conflicto de interés (ítem 12, ítem 13, ítem 14, ítem 15, ítem 16). En forma general, los estudios poseen una calidad metodológica media^{2,4,5,14,16} y alta¹⁵, por tanto, un bajo riesgo de sesgo tanto para subestimación o sobreestimación de los hallazgos.

DISCUSIÓN

El presente resumen de revisiones sistemáticas evaluó la supervivencia de los implantes dentales colocados en mandíbulas postirradiadas, donde se aprecia una mayor tasa de supervivencia sobre implantes no irradiados, mientras que los implantes en zonas irradiadas presentan mayor riesgo de fracaso y osteonecrosis^{2,4,5,14-16}.

Los resultados plasmados en las seis revisiones analizadas^{2,4,5,14-16} coinciden con otros estudios previos que han demostrado que la supervivencia del implante en áreas irradiadas es menor en comparación a zonas no irradiadas, donde se ha reportado tasas de supervivencia comparables sobre el 90 % en ambos tejidos a mediano y largo plazo (> 5 años), siendo el hueso injertado combinado con RT un posible factor pronóstico para la supervivencia del implante producto del rol modular atribuido a la dosis de RT^{14,17-19}. Esto, a pesar de que se sabe que la RT genera daños sobre el tejido circundante óseo y conjuntivo a nivel de periostio, mucosa y endotelio microvascular que pueden conducir al desarrollo de fibrosis y cambios tisulares precursores de osteorradionecrosis, cuyo resultado puede interferir sobre el proceso de osteointegración, tanto a nivel mandibular como maxilar, siendo las primeras más susceptibles a presentar mayores tasas de supervivencia de implantes producto de la mayor densidad ósea^{2,4}.

Estos resultados pueden explicarse en parte por la heterogeneidad observada en los seis metanálisis^{2,4,5,14-16}, donde la rigidez de los criterios de elegibilidad de cada estudio contenido en las revisiones analizadas juega un rol fundamental, tanto para la sobrestimación como subestimación de hábitos no saludables como el consumo de alcohol, tabaquismo e higiene dental deficiente presente en gran número de pacientes afectados por carcinomas orales^{2,4}. Por otro lado, otra posible explicación puede atribuirse al tipo y dosis de RT utilizada, donde se sabe que métodos más selectivos como IMRT parecen ser menos nocivos, mientras que en relación a la dosis no existe consenso sobre los niveles necesarios de radiación para generar impactos en la supervivencia del implante, siendo dosis las cercanas a los 45 Gy las que parecen ser menos perjudiciales en comparación a dosis > 65 Gy^{1,2,3,6}. Finalmente, la temporalidad al momento de la colocación del implante parece ser otro factor determinante para la supervivencia del implante, donde se ha observado que los implantes colocados en menos de 6 meses desde la última RT poseen mayor riesgo de fallas que pueden conllevar el desprendimiento temprano o tardío,

a pesar de que para ambos casos las tasas de supervivencia superan el 90 % en la mayoría de la literatura revisada^{1,4,5,17-19}.

Finalmente, este trabajo se encontró limitado principalmente por la calidad metodológica reportada por la herramienta AMSTAR-2, donde solo uno de los seis estudios incluidos alcanzó una calidad metodológica alta. Esto a pesar de que los metanálisis son unas de las mejores herramientas para la toma de decisiones clínicas²⁰.

CONCLUSIÓN

Las zonas de tejido óseo irradiadas presentan mayor riesgo de fracaso para implantes dentales, donde la osteorradionecrosis reporta una baja incidencia como efecto adverso vinculado a dosis de RT elevadas. Se sugiere la realización de nuevos estudios que logren explicar completamente las interrogantes en torno a la dosis, tiempo de exposición y tasa de supervivencia.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

B I B L I O G R A F Í A

1. Smith Nobrega A, Santiago JF Jr, de Faria Almeida DA, Dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2016;116(6):858-66. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.04.025.
2. Gupta S, Mortellaro C, Panda S, Rovati M, Giacomello MS, Colletti L, et al. Dental implant survival rate in irradiated and non-irradiated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2 Suppl. 1):53-65. DOI: 10.23812/21-2suppl1-5.
3. Koudougou C, Bertin H, Lecaplain B, Badran Z, Longis J, Corre P, et al. Postimplantation radiation therapy in head and neck cancer patients: Literature review. *Head Neck.* 2020;42(4):794-802. DOI: 10.1002/hed.26065.
4. Lu B, Zhang X, Liu B. A systematic review and meta-analysis on influencing factors of failure of oral implant restoration treatment. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12664-677. DOI: 10.21037/apm-21-3449.
5. Toneatti DJ, Graf RR, Burkhard JP, Schaller B. Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(10):5579-93. DOI: 10.1007/s00784-021-04065-6.
6. Thanya K, Ganapathy D. A Review on Dental Implants in Irradiated Bones. *J Pharm Sci Res.* 2016;8(7):635-7.
7. Zheng M, Li L, Tang Y, Liang XH. How to improve the survival rate of implants after radiotherapy for head and neck cancer?

- J Periodontal Implant Sci. 2014;44(1):2-7. DOI: 10.5051/jpis.2014.44.1.2.
8. Kovacs DG, Rechner LA, Appelt AL, Berthelsen AK, Costa JC, Friberg J, et al. Metal artefact reduction for accurate tumour delineation in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):479-86. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.09.029.
 9. ElKhashab MA, Radi IAW, Elkhadem AH. Implant prognosis in irradiated versus non-irradiated nasal, orbital and auricular sites. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(5):636-48. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.09.010.
 10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
 11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
 12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *BMJ.* 2017;358:j4008.
 13. Atanásio Pitorro TE, de Araújo Reis NT, Paranhos LR, Ferreira Soares PB. Survival of Dental Implants Placed Pre-Radiotherapy Versus Post-Radiotherapy in Native Bone: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2022;37(6):1100-09. DOI: 10.11607/jomi.9756.
 14. Shokouhi B, Cerajewska T. Radiotherapy and the survival of dental implants: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2022;60(4):422-9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2021.09.006.
 15. Kende PP, Ranganath S, Landge JS, Sarda A, Wadewale M, Patil A, et al. Survival of Dental Implants on Irradiated Jaws: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2022;21(3):787-95. DOI: 10.1007/s12663-022-01686-6.
 16. Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grötz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(10):967-99. DOI: 10.1111/clr.13976.
 17. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Grötz KA. Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):687-98. DOI: 10.1007/s00784-013-1134-9.
 18. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38(3):448-81. DOI: 10.1002/hed.23875.
 19. Chambrone L, Mandia J Jr, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92(12 Suppl):119S-30S. DOI: 10.1177/0022034513504947.
 20. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraisal evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs.* 2009;12(4):99-101. DOI: 10.1136/ebn.12.4.99-b.