



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**OSEOINTEGRACIÓN DE IMPLANTES DE
TITANIO CON DIFERENTES SUPERFICIES
TOPOGRÁFICAS EN UN MODELO ANIMAL**

Tesis Doctoral

Pedro Pablo Blanco López

Sevilla, 2018

Sevilla, Enero de 2018

EUGENIO VELASCO ORTEGA, Profesor Titular de Odontología Integrada de Adultos de la Facultad de Odontología y Director del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla.

LORETO MONSALVE GUIL, Profesora Asociada de Odontología Integrada de Adultos de la Facultad de Odontología y Profesora del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que D. PEDRO PABLO BLANCO PEREZ, Licenciado en Odontología por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo nuestra tutela y dirección el trabajo titulado **Oseointegración de implantes de titanio con diferentes superficies topográficas en un modelo animal** que consideramos satisfactorio como Tesis Doctoral.



Prof. E. VELASCO ORTEGA



Prof. L. MONSALVE GUIL

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Eugenio Velasco Ortega y a la Profesora Loreto Monsalve Guil de la Facultad de Odontología y del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla, que han dedicado su tiempo y trabajo en la realización del presente estudio con sus conocimientos, revisiones y recomendaciones sobre el tema.

A los profesores Fernando Muñoz Guzón y Antonio González Cantalapiedra de la Facultad de Veterinaria de Lugo de la Universidad de Santiago de Compostela, que han realizado el estudio experimental de investigación en los conejos Nueva Zelanda, así como la histología e histomorfometría.

A la firma Galimplant que preside el doctor Jesús Pato Mourelo que patrocinó este estudio de investigación y proporcionó todo el material y los medios necesarios para la realización del presente estudio doctoral.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Implantes con superficie mecanizada	4
2. Implantes con superficie rugosa	7
2.1. Implantes con superficie rugosa por aposición de material	8
2.1.1. Implantes con recubrimiento de plasma de titanio	8
2.1.2. Implantes con recubrimiento de hidroxiapatita	9
2.2. Implantes con superficie rugosa por substracción del material	9
2.2.1. Implantes con superficie arenada	11
2.2.2. Implantes con grabado ácido	15
2.2.3. Implantes con arenado y grabado ácido	19
2.2.4. Implantes con superficie anodizada	23
3. Otras superficies de implantes	24
3.1. Implantes con superficie tratada con láser	25
3.2. Implantes de zirconio	26
3.3. Implantes con superficie bioactivas	28
3.3.1. Implantes con superficie flourada	28
3.3.2. Implantes con superficie arenada y grabada activa	30
3.3.3. Implantes con con plasma rico en factores de crecimiento	34
3.3.4. Otras superficies bioactivas	36
3.4. Implantes con nanosuperficies	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
MATERIAL Y METODOS	47
1. Implantes	47
2. Animales	50
3. Técnica quirúrgica	52
4. Recuperación y técnica histológica	54

5. Evaluación	55
6. Método estadístico	57
7. Comité ético	57
RESULTADOS	58
1. Evaluación microscópica	59
2. Evaluación histológica	59
2.1. Respuesta biológica	59
2.2. Histomorfometría	61
2.2.1. Imágenes histológicas	62
DISCUSION	66
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFIA	82

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La implantología oral ha revolucionado la práctica clínica odontológica demostrando que la rehabilitación oral de los pacientes con pérdidas dentales unitarias, múltiples o totales con implantes dentales es un tratamiento predecible y con una elevada tasa de éxito. En este sentido, los resultados favorables a largo plazo de los tratamientos implantológicos orales está relacionado con el desarrollo del fenómeno de la oseointegración y de una buena reacción de los tejidos periimplantarios ¹.

La investigación experimental y la experiencia clínica en implantología oral ha originado el desarrollo de diferentes superficies de implantes que mejoran los fenómenos biológicos de la oseointegración y favorecen los resultados clínicos de los implantes en el tratamiento de los pacientes con diversos grados de pérdidas dentales ¹.

Desde la introducción de la superficie mecanizada por la escuela sueca de Branemark, posteriormente las superficies por aposición de plasma de titanio (escuela suiza de Schroeder) o hidroxiapatita, hasta las más recientes con sustracción de material, con chorreado de arena y/o grabado ácido existe una intensa y prolongada trayectoria investigadora con estudios de laboratorio (*in vitro*), con animales de experimentación (*in vivo*) y con pacientes en su incorporación a la clínica que constituye en la actualidad uno de los campos más importantes de la implantología oral ²⁻³.

El material más frecuentemente utilizado en la realización de los implantes dentales ha sido el titanio comercialmente puro, debido a que presenta una gran biocompatibilidad y constituye el material ideal para

INTRODUCCION

conseguir la oseointegración con éxito a largo plazo tras la carga funcional

4. La biocompatibilidad del titanio está relacionada con las propiedades de su óxido de superficie. En contacto con el aire o el agua, el titanio rápidamente forma un espesor de óxido de 3-5 nm a la temperatura ambiente. El óxido más frecuente es el dióxido de titanio (TiO_2). Este óxido es muy resistente al ataque químico lo que hace que el titanio sea uno de los metales más resistentes a la corrosión y que contribuye a su biocompatibilidad. Además el titanio es un material de una resistencia más que suficiente para su aplicación clínica ⁵.

La superficie de los implantes constituye un aspecto importante de la implantología oral porque sus características físicas y químicas pueden influir en el desarrollo de una mejor respuesta tisular del huésped a los implantes. En este sentido, la energía, carga y composición de la superficie de los implantes han sido modificadas con el objetivo de mejorar la interfase hueso-implante ⁶⁻⁷. De hecho, desde hace más de 25 años, se acepta que la superficie de los implantes constituye uno de los factores que influyen en la cicatrización tisular del lecho implantario y como consecuencia en el fenómeno de la oseointegración ⁸.

Los implantes oseointegrados están disponibles con múltiples superficies desde unas relativamente lisas o mecanizadas hasta unas superficies rugosas desarrolladas por aposición de plasma de titanio (TPS, titanium plasma spray) o hidroxiapatita, chorreado de arena (sandblasted), grabado ácido (acid-etched surface), láser o por la combinación de varios tratamientos ⁷. La importancia de la superficie de los implantes dentales puede radicar en la respuesta biológica *in vitro* (estudios de laboratorio con

INTRODUCCION

cultivos celulares), *in vivo* (estudios con animales de experimentación), y finalmente su aplicación clínica como raíces dentales artificiales en pacientes para la rehabilitación protodóncica en el tratamiento del edentulismo unitario, múltiple o total 9-10.

1.IMPLANTES CON SUPERFICIE MECANIZADA

El prototipo de los implantes con esta superficie fué el desarrollado por el grupo sueco de la Universidad de Gotemburgo, liderado por Branemark 5. Aunque su superficie se consideraba lisa, sin embargo el proceso de fresado y pulido creaba algunas irregularidades mínimas que le daban cierto carácter de rugosidad, por lo que se aceptaba más el término de mecanizada (Figura 1) 7,9. En este sentido el implante Branemark original es un tornillo roscado de titanio que presenta una rugosidad mínima de 0,5-1 micras en su superficie 9. De todas las superficies de implantes, la mecanizada es la que más ha sido estudiada en el laboratorio ya que los estudios pioneros de Branemark fueron realizados con este tipo de superficie, concluyendo en el concepto de oseointegración que definía la naturaleza de la unión del titanio al hueso de una forma estable y predecible, como el “ *contacto directo entre el hueso vivo y la superficie del implante cargado funcionalmente sin interposición de tejido blando a nivel del microscopio óptico* “ 11-12.

Además, la superficie mecanizada de Branemark es la que más ha demostrado su importancia clínica. De hecho, la mayor parte de los protocolos quirúrgicos y protodóncicos convencionales, que actualmente representan más del 80% de las técnicas implantológicas, fueron desarrollados con esta superficie y la gran experiencia clínica de estos

INTRODUCCION

implantes confirma sus excelentes resultados a largo plazo en el tratamiento de los pacientes con pérdidas dentales 13-21.

La experiencia clínica acumulada en los últimos 35 años con esta superficie mecanizada, ha demostrado que la inserción de varios implantes pueden soportar una rehabilitación fija con un éxito superior al 90%. Además, las rehabilitaciones orales fijas sobre implantes oseointegrados pueden satisfacer globalmente al paciente edéntulo al proporcionar una gran estabilidad prostodóncica lo que mejora la función oral, con una estética aceptable muy favorable 13-21.

Un estudio prospectivo canadiense presenta los resultados (prostodóncicos e implantológicos) a 20 años de la rehabilitación con prótesis fija en pacientes edéntulos en el primer estudio realizado en Norteamérica entre 1979 y 1984. 45 pacientes edéntulos fueron tratados con implantes de superficie mecanizada y de conexión externa que soportaban un total de 47 prótesis totales (42 mandibulares y 5 maxilares). Una media de 6 implantes fueron insertados en cada paciente, de forma sumergida 16.

Después de la segunda cirugía, los pacientes fueron rehabilitados con una prótesis híbrida con extremos libres posteriores (12 dientes). 33 pacientes fueron revisados en 2002. El 71% de los pacientes fueron revisados a lo largo de un periodo de medio de 20 años (rango:18-23 años). 33 prótesis (29 mandibulares y 4 maxilares) fueron revisadas. Después de este periodo de seguimiento el éxito fue globalmente del 84% para las prótesis y del 87% para los implantes 16.

INTRODUCCION

Un segundo estudio realizado en Suecia, investiga los resultados también a 20 años del tratamiento con implantes en prótesis fija en maxilares edéntulos ¹⁸. 48 pacientes fueron tratados con 50 rehabilitaciones orales fijas (17 maxilares y 33 mandibulares), ya que dos pacientes fueron tratados en maxilar y mandíbula en 1990. En cada paciente se insertaron entre 4 y 6 implantes. A los 20 años, se revisaron 21 pacientes con 23 prótesis totales fijas (6 maxilares y 17 mandibulares) sobre 123 implantes. Solamente se perdió un implante a los 28 meses de carga, por lo que el éxito implantológico fué del 99,2% ¹⁸.

Un estudio retrospectivo realizado por Branemark y cols ¹⁹ presentaba los resultados a 10 años con prótesis fija sobre implantes en pacientes edéntulos totales. 156 pacientes fueron tratados con 4 - 6 implantes en ambos maxilares edéntulos (dependiendo de la disponibilidad ósea). Se colocaron 14 prótesis fija sobre 4 implantes y 70 sobre 6 implantes en el maxilar superior, sin diferencias significativas en los resultados entre ambas opciones con un éxito del 80,3% y 78,3%, respectivamente ¹⁹.

La evolución del tratamiento con implantes mediante la rehabilitación oral fija del maxilar edéntulo es posible valorarlo a través de un estudio que compara dos cohortes de pacientes tratados con una prótesis fija total superior en dos periodos de tiempo, entre 1986-1987 (grupo A) y entre 2001-2004 (grupo B) ²⁰⁻²¹.

El estudio realizado en Suecia presenta los hallazgos clínicos de 76 pacientes edéntulos maxilares tratados con 450 implantes de superficie

INTRODUCCION

mecanizada (grupo A); y de 109 pacientes similares tratados con 360 implantes mecanizados y 310 implantes de superficie arenada (grupo B). La carga funcional se realizó a los 5-8 meses de la cirugía. Ambos grupos se siguieron durante un periodo de 5 años 20-21.

La tasa de supervivencia de los implantes fué del 93,4% y 97,3%, respectivamente 20-21. Esta diferencia significativa se explica por una mayor pérdida precoz de los implantes mecanizados antes de la carga protésica en el primer grupo. El éxito prostodóncico fué del 97,1% y del 100%, respectivamente. El grupo B presentó menos complicaciones prostodóncicas (fracturas, desajustes) 20-21.

2. IMPLANTES CON SUPERFICIE RUGOSA

La superficie de los implantes o más precisamente, la topografía superficial de los implantes, es decir su grado de rugosidad y la orientación de estas irregularidades superficiales constituye desde hace más de 15 años, un reto de investigación e interés en la implantología oral. No hay que olvidar que el tratamiento de la superficie de los implantes orales incrementado la rugosidad o desarrollando microcavidades, fisuras o grietas mediante diversas tecnologías puede favorecer la unión entre las macromoléculas de la superficie del implante y del hueso, incrementando la integración del implante con una mejor respuesta tisular osteoblástica y resultando en una mayor resistencia a la compresión, tensión y estrés. Esta respuesta biológica y física se ha correspondido con los resultados clínicos de muchos estudios que demuestran que la utilización de implantes con

INTRODUCCION

superficie rugosa mejora la oseointegración y el éxito del tratamiento con los pacientes 22-26.

2.1.IMPLANTES CON SUPERFICIE RUGOSA POR APOSICIÓN DE MATERIAL

La posibilidad de incrementar la rugosidad de la superficie de los implantes mediante la aposición de material como el plasma de titanio o la hidroxiapatita fué desarrollado por algunas empresas de implantes con el objetivo de favorecer la superficie de contacto hueso-implante 2.

2.1.1.Implantes con recubrimiento de plasma de titanio (titanium plasma-spray, TPS)

La superficie recubierta con plasma de titanio incrementa la superficie de contacto hueso-implante y puede estimular la osteogénesis por mecanismos de adhesión celular, además aumentan la resistencia a las cargas funcionales convencionales, a la tracción y cizallamiento 4,6-7. La experiencia clínica con esta superficie es abundante, sobre todo por la escuela suiza 27-30. Un estudio multicéntrico presenta los resultados acumulativos (8 años) sobre 2359 implantes con superficie con plasma titanio realizados en 1003 pacientes parcial y totalmente edéntulos con diversas indicaciones prostodóncicas, reflejando un éxito superior al 90%, siendo del 95% en la mandíbula comparado con el 87% en el maxilar superior 29.

Un estudio español confirma estos buenos resultados con la utilización de 155 implantes no sumergidos recubiertos de plasma de titanio en 73 pacientes con pérdida dental unitaria, parcial y total,

INTRODUCCION

demostrando un éxito del 95%, con un seguimiento medio de 39,6 meses³⁰. Una desventaja del recubrimiento con plasma de titanio es su posible despegamiento después de la inserción del implante, sobre todo en hueso denso, y su presencia como gránulos de titanio aislados de la superficie hueso-implante⁵.

2.1.2.Implantes con recubrimiento de hidroxiapatita (hydroxyapatite coated, HA-coated)

La hidroxiapatita ha sido utilizada para incrementar la rugosidad de la superficie de los implantes de forma similar a la de TPS. La unión entre esta superficie y el hueso es mayor que la del titanio⁷. De hecho se ha demostrado histológicamente que la superficie recubierta de hidroxiapatita provoca una mayor adhesión osteoblástica y proliferación de la matriz extracelular que mejora la unión hueso-implante³¹. Se ha demostrado su eficacia clínica en diversos estudios realizados, aunque a largo plazo no existen diferencias entre implantes con superficie recubierta con hidroxiapatita y superficie mecanizada³². Además estos implantes con hidroxiapatita presentan otra importante desventaja que es su potencial contaminación y posible reacción inflamatoria del tejido óseo adyacente debido a su deshicencia o desprendimiento de la superficie del implante³³.

2.2.IMPLANTES CON SUPERFICIE RUGOSA POR SUSTRACCIÓN DE MATERIAL

Los implantes con superficies por aposición o adición de material (plasma de titanio, hidroxiapatita) han ido siendo sustituidos en los últimos años, debido a la investigación experimental y clínica, por nuevas superficies que presentan la característica común de que su rugosidad ha

INTRODUCCION

sido conseguida por sustracción de material. Es decir, las diferentes superficies de los implantes han sido tratadas o han sufrido el ataque de diversas sustancias (chorreado de sílice, aluminio, etc) o ácidos (clorhídrico, nítrico, sulfúrico) que han provocado en su superficie diversos grados de rugosimetría, manifestadas por grietas, cavidades o hendiduras con el objetivo de lograr una superficie más biocompatible y que mejore su unión con el hueso del paciente 6-7,9-10.

Este tipo de superficies presentan la evidencia experimental de un incremento en la adherencia celular (estudios *in vitro*), una mayor y más rápida unión hueso-implante (estudios *in vivo*) y una mejor eficacia (estudios clínicos) en el tratamiento de los diversos grados de edentulismo de los pacientes 24-25,34. En primer lugar, los estudios *in vitro* demuestran que estas superficies rugosas incrementan la actividad metabólica de los osteoblastos con una mayor producción de proteínas morfogenéticas lo que mejora la cicatrización, la unión hueso-implante y la posterior estabilidad del implante 34.

En segundo lugar, los estudios *in vivo* en animales de experimentación demuestran que la unión de la superficie rugosa por sustracción mejora la unión del implante al tejido óseo. En este sentido, los estudios histomorfométricos confirman un mayor diferencia en el porcentaje de unión hueso-implante entre estas superficies y las mecanizadas; y así mismo los valores de la fuerza de torque necesarias para la remoción de los implantes insertados son mayores en los implantes con superficies rugosas por sustracción 25.

INTRODUCCION

En tercer lugar, la experiencia clínica demuestra que los implantes con superficie rugosa por sustracción aumentan las expectativas de éxito de los pacientes y han mejorado su eficacia en situaciones clínicas más adversas (área posterior del maxilar superior, ensanchamiento o expansión de crestas alveolares estrechas) y han impulsado –con nuevos diseños macroscópicos- los protocolos de carga precoz e inmediata en el tratamiento de los pacientes con edentulismo unitario o total ²⁴.

2.2.1. *Implantes con superficie arenada (sand-blasted surface).*

El arenado con diferentes agentes (ej. alúmina) puede modificar la superficie de los implantes. Este método se ha desarrollado para incrementar la rugosidad de la superficie de los implantes mejorando la cicatrización después de la inserción quirúrgica y favoreciendo la oseointegración ⁷.

Los implantes con esta superficie han demostrado que incrementan la adhesión, proliferación y diferenciación osteoblástica ³⁵. En este sentido, la rugosidad y las características topográficas son de los aspectos más relevantes de la superficie de implantes para el éxito de la oseointegración. La topografía afecta a la interacción celular, que influye en la orientación, migración, crecimiento y diferenciación de las células que se adhieren a la superficie. Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la rugosidad de la superficie arenada estimula la oseointegración de los implantes dentales ³⁵.

El grado de rugosidad de la superficie arenada de los implantes, su química, su topografía, y su humectabilidad pueden afectar a la función

INTRODUCCION

celular, la adhesión y la viabilidad. El desarrollo de la interfase hueso-implante depende de las directas interacciones de los osteoblastos y la posterior deposición de matriz ósea que son esenciales para la oseointegración. Las células humanas cultivadas sobre las superficies de los implantes tratadas (ej. arenadas, grabadas) muestran más signos de diferenciación celular que las cultivadas sobre superficies mecanizadas ³⁵.

Un estudio evalúa la respuesta ósea a 4 tipos de superficies. Las superficies analizadas fueron mecanizada, arenada con alúmina, grabada con ácido sulfúrico y anodizadas con ácido clorhídrico y un voltaje de 320 v. Todas las superficies demostraron su capacidad de integrarse con el tejido óseo del animal de experimentación, como demuestran las imágenes microscópicas obtenidas ³⁶.

Los resultados del estudio demostraron un incremento de la relación hueso-implante (BIC) entre las 4 y las 10 semanas para todas las superficies estudiadas que claramente mostraban una afinidad parcial o total en la inducción de la formación de tejido óseo nuevo. En este sentido, una mayor rugosidad induce una mayor área de BIC, demostrando una capacidad osteoconductiva de atraer los osteoblastos para la neoformación ósea. Los resultados claramente mostraron mayores valores significativos de BIC para las superficies arenadas después de las 4 semanas y 10 semanas de la implantación ³⁶.

La superficie rugosa arenada de los implantes presentan características específicas con respecto a los fenómenos relacionados con la oseointegración como son la adhesión, proliferación y diferenciación

INTRODUCCION

osteoblástica. Un estudio reciente realizado con microscopía electrónica de barrido y análisis de dispersión de rayos X para determinar la superficie de los implantes y la actividad enzimática con fosfatasa alcalina ha identificado una mayor y rápida respuesta en la morfología celular de los osteoblastos a las 6, 24 y 72 horas de crecimiento en la superficie arenada comparada con otras superficies. Las superficies mecanizadas mostraron la menor diferenciación celular. Así mismo, las superficies arenadas mostraron la mayor actividad de la fosfatasa alcalina ³⁷.

Estos resultados son confirmados por dos estudios suecos (también realizados en conejos) donde se demuestra que los implantes con superficie arenada con alúmina presentan un mayor contacto hueso-implante (31-47%) que los de superficie mecanizada (18-23%) ³⁸⁻³⁹. Finalmente, se ha demostrado así mismo en un estudio realizado en tibia de conejos, que los implantes con arenado con óxido de titanio necesitan una significativa mayor fuerza de torque para la remoción de los implantes (35,4 Newton-cm) que los de superficie mecanizada (29,2 Newton-cm) ³⁹.

La experiencia clínica demuestra que los implantes con arenado presentan una elevada tasa de éxito⁴⁰⁻⁴⁴. Los implantes con arenado de óxido de titanio han sido utilizados para la rehabilitación de pacientes con sobredentaduras mandibulares, reflejando un éxito del 98%, después de 5 años ⁴⁰. Otro estudio realizado con la misma superficie donde se insertaron 125 implantes (35% maxilares y 65% mandibulares) para la rehabilitación de pacientes periodontales, con un seguimiento de 3 años, refleja un éxito del 100% ⁴¹.

INTRODUCCION

Así mismo, los implantes con arenado de partículas de alúmina han demostrado buenos resultados clínicos en el tratamiento con rehabilitaciones orales fijas, así como en otras situaciones clínicas más comprometidas (ej. alveolos postextracción, crestas alveolares estrechas) con un elevado éxito (98%)⁴²⁻⁴⁴.

Los resultados de del tratamiento con implantes dentales con superficie arenad insertados inmediatamente después de la extracción han sido referidos en 22 pacientes con pérdida dental unitaria, parcial o total fueron tratados con 82 implantes. Los implantes fueron cargados después de un periodo de cicatrización de 3 meses en la mandíbula o 6 meses en el maxilar superior⁴². Los hallazgos clínicos indicaron una supervivencia y éxito de los implantes del 97,6%⁴¹. 2 implantes se perdieron durante el periodo de cicatrización. El 73,2% de los implantes fueron insertados en el maxilar superior mientras que el 26,8% en la mandíbula. Después de un periodo medio de carga funcional de 12 meses, no hubo complicaciones tardías. Este estudio indica que los implantes dentales insertados de forma inmediata después de la extracción pueden constituir una alternativa implantológica predecible y exitosa⁴².

Otro estudio demuestra los buenos resultados del tratamiento con rehabilitación fija mediante implantes con superficie arenada en pacientes edéntulos totales mandibulares⁴³. Los implantes fueron cargados después de un periodo de cicatrización de 3 meses. El seguimiento clínico fué al menos de 12 meses. Los hallazgos clínicos indicaron una supervivencia y éxito de los implantes del 97,9%. 4 implantes se perdieron durante el periodo de cicatrización. El 58,6% de las prótesis realizadas fueron

INTRODUCCION

atornilladas y el 41,4% fueron cementadas. Después de un periodo medio de carga funcional de 41,4 meses, no hubo complicaciones tardías ⁴³.

2.2.2. *Implantes con grabado ácido (acid-etched surface)*

El grabado o tratamiento de la superficie de los implantes con diferentes combinaciones de ácidos (ácido nítrico, clorhídrico, sulfúrico, etc) ha sido introducido para incrementar su rugosidad y mejorar su respuesta biológica y clínica. La acción sobre la superficie de los implantes está relacionada con la naturaleza y combinación de los ácidos, su tiempo de exposición y la temperatura del procedimiento y origina diversas topografías microscópicas, desarrolladas según los diferentes laboratorios de investigación y empresas comerciales de implantología ⁵.

Se ha investigado el papel de la acción con alta temperatura de ácido clorhídrico sobre la superficie de implantes para valorar su respuesta sobre la unión celular, proliferación y diferenciación osteoblástica ⁴⁵. La adherencia celular fué estimulada, y la actividad de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina se incrementaron significativamente. Estos hallazgos implican que las características químicas de las superficies tratadas con ácidos, juegan un importante papel en su respuesta celular pudiendo mejorar la oseointegración ⁴⁵.

Los estudios *in vivo* demuestran que los implantes con superficie grabada con ácidos mejoran su oseointegración ⁴⁶⁻⁴⁸. En este sentido, un estudio realizado sobre el fémur de conejos (tras 8 semanas desde su inserción), confirma que el grabado ácido de la superficie de los implantes multiplica por 4 veces la fuerza de la oseointegración determinada por la

INTRODUCCION

resistencia a la rotación inversa del torque en comparación con implantes de titanio de superficie pulida ⁴⁶. Otro estudio similar realizado en la mandíbula de perros beagle compara implantes de dos superficies diferentes, demostrando que después del periodo de cicatrización de 3 meses, y tras otros 3 meses con los pilares conectados, existe un mayor grado de contacto entre el hueso y el implante en aquellos con superficie grabada con dos ácidos que los de superficie pulida ⁴⁷.

Un reciente estudio evalúa el torque de remoción en implantes tratados con triple acción de ácidos. 21 ratas fueron utilizadas. Los implantes se insertaron en la tibia de los animales ⁴⁸. Los animales fueron sacrificados a los 14, 28 y 63 días. Los valores de los torques de remoción fueron de $3.3 \pm 1.7\text{Ncm}$ (14 días), $2.2 \pm 1.3\text{Ncm}$ (28 días), y $6.7 \pm 1.4\text{Ncm}$ (63 días). El estudio revela que el tratamiento con triple acción de ácidos puede desarrollar una eficiente superficie para el proceso de la oseointegración ⁴⁸.

La experiencia clínica con implantes con superficie grabada con ácidos es abundante y demuestra unos resultados muy favorables. Tras un periodo de 5 años de seguimiento, 100 implantes Minimatic con superficie grabada con ácido en 63 pacientes edéntulos parciales, fueron evaluados con un éxito del 98% ⁴⁹. Un estudio multicéntrico italiano con 485 implantes con superficie grabada con ácido, obtiene un éxito del 98,7%, después de un seguimiento de 4 años ⁵⁰.

La superficie grabada con ácidos ha mejorado la oseointegración y ha sido utilizada en implantes con carga precoz, lo que demuestra su

INTRODUCCION

eficacia clínica ⁵¹⁻⁵⁴. Un estudio internacional demuestra un éxito del 98%, después de un año de seguimiento, en el tratamiento de 192 pacientes con 642 implantes con doble grabado ácido ⁵¹. Así mismo, se ha valorado favorablemente la carga precoz de implantes con grabado ácidos en pacientes con edentulismo unitario, parcial o total con un éxito superior al 95% ⁵²⁻⁵³.

Un estudio muestra la evaluación de los pacientes edéntulos totales tratados con sobredentaduras mandibulares mediante la carga precoz de los implantes con superficie grabada con ácidos. 13 pacientes edéntulos totales fueron tratados con 45 implantes con superficie grabada con ácidos en la mandíbula para su rehabilitación protodóncica con sobredentaduras ⁵².

Todos los implantes fueron insertados en 1 cirugía. Los implantes fueron cargados funcionalmente tras un periodo de tiempo de 6 semanas. Después de 1 año de seguimiento clínico, los resultados indican una supervivencia y éxito de los implantes del 97,8%. Durante el periodo de cicatrización libre de carga funcional, se perdió un implante por movilidad. No se observaron complicaciones tardías después de la restauración protodóncica con sobredentaduras ⁵².

El 76,9% de los pacientes fueron tratados mediante una sobredentadura implantosoportada con barra (el 61,5% sobre 4 implantes y el 15,4% sobre 3 implantes), mientras que el 23,1% restante fueron rehabilitados mediante una sobredentadura retenida con bolas sobre 2 implantes. Los resultados del presente estudio indican que los implantes con superficie grabada al ácido pueden obtener la oseointegración y ser

INTRODUCCION

cargados precozmente, representando una terapéutica odontológica con éxito ⁵².

Un estudio con 2 años de seguimiento clínico, realizado en 35 pacientes tratados con 100 implantes (47 maxilares y 53 mandibulares) con superficie con doble grabado ácido, rehabilitados mediante una carga funcional precoz a las 8 semanas en el maxilar superior y 6 semanas en la mandíbula, con coronas unitarias (54,3%), sobredentaduras (25,7%) y prótesis parcial fija (20%) demuestra un éxito del 97% ⁵⁴.

También, los implantes con superficie grabada con ácidos han sido utilizados en protocolos de carga inmediata ⁵⁵⁻⁵⁶. Un estudio prospectivo multicéntrico valora los hallazgos clínicos del tratamiento con 325 implantes en 62 pacientes edéntulos mandibulares. El protocolo consistió en la inserción de 5-6 implantes por paciente y una prótesis híbrida provisional a las 4 horas de la cirugía y la definitiva a los 6 meses. El éxito fue del 99% en un periodo de seguimiento entre 12-60 meses (media de 28,6 meses) ⁵⁵.

Un estudio confirma estos resultados en el tratamiento de 41 pacientes con edentulismo total maxilar y/o mandibular con 343 implantes. 23 casos mandibulares y 26 maxilares con la carga funcional máximo a las 48 horas mediante una prótesis fija provisional de resina reforzada o una prótesis definitiva (metal-resina o metal-cerámica). Todos los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 12-74 meses con un éxito del 99% ⁵⁶.

INTRODUCCION

2.2.3.Implantes con arenado y grabado ácido (*sand-blasted and acid-etched surface, SLA*)

La superficie SLA incluye en la misma superficie dos técnicas de tratamiento, el arenado y posteriormente el grabado ácido. Esta superficie presenta una gran evidencia científica de estudios experimentales en laboratorio (*in vitro*), con animales (*in vivo*), y clínicos (series de pacientes) que demuestran su eficacia para el tratamiento implantológico ⁷.

Un estudio *in vitro* demuestra que la superficie tratada con arenado y grabado ácido, incrementa la rugosidad del implante, y puede mejorar la adhesión de células de estirpe osteoblástica y tener un efecto sobre la configuración y conformación de pseudópodos celulares lo que aumentaría la proliferación celular en la superficie del implante ⁵⁷.

La topografía de la superficie de los implantes parece modular el crecimiento celular y la diferenciación en osteoblastos que afecta al proceso de cicatrización ósea. En este sentido, Un estudio evalúa *in vitro* la conducta biológica de una línea celular de células osteoblásticas (SaOS-2) sobre dos superficies de implantes, mecanizada y SLA, para investigar la morfología celular, la adhesión, proliferación, expresión de marcadores óseos y de componentes de la matriz extracelular ⁵⁸.

Los resultados mostraron que la topografía de la superficie puede influir en la expresión fenotípica de los osteoblastos. Particularmente, la superficie SLA induce una significativa deposición de esta expresión cuando se le compara con la superficie mecanizada, lo que origina una tendencia de

INTRODUCCION

las células hacia su maduración osteoblástica durante la fase de cicatrización ósea ⁵⁸.

Diversos estudios *in vivo* realizados en animales de experimentación han demostrado que la oseointegración puede facilitarse por el incremento de la rugosidad de la superficie de los implantes promovida por la acción del arenado y el grabado ácido (superficie SLA) ⁵⁹⁻⁶⁰. En este sentido, el torque de remoción ha sido usado como una medida biomecánica del control de anclaje u oseointegración en la cual las fuerzas necesarias para extraer implantes pueden ser interpretadas como un incremento en la oseointegración, lo que se muestra en un estudio realizado en el maxilar superior de animales de experimentación (minipigs) con implantes SLA que se retiraron a las 4, 8 y 12 semanas con valores de torques de 109,6 Ncm, 196,7 Ncm y 186,8 Ncm, respectivamente, en comparación con implantes de superficie grabada con ácidos (62,5 Ncm, 87,6 Ncm y 95,7 Ncm) ⁵⁹.

Un estudio evalúa los cambios tempranos en la oseointegración después de la inserción de implantes en la tibia de conejos Nueva Zelanda ⁶¹. Dos superficies fueron ensayadas, SLA y mecanizada. A los 3 días, una nueva formación de tejido osteoide se originó rápidamente en la superficie tratada SLA, comparada con la superficie mecanizada. Los osteoblastos comienzan a depositar un nuevo tejidos osteoide en estos primeros días de la cicatrización ósea ⁶¹.

A los 6 días, se observan cambios morfológicos entre ambas superficies. En la superficie SLA, se aprecian osteoblastos cuboidales que

INTRODUCCION

depositan una intensa matriz osteoide caracterizada por la presencia de amplias lagunas de osteocitos. En contraste, en la superficie mecanizada solamente se detectan algunas células cuboidales y la mayoría son elongadas. Estos hallazgos son compatibles con una mayor diferenciación celular en las superficies SLA de los implantes ⁶¹.

Un estudio similar investiga los efectos de las modificaciones de las superficies en respuestas óseas *in vivo* para comparar superficies arenadas hidrofílicas, arenadas, arenadas+grabadas, SLA y anodizadas ⁶². Los resultados sugieren que la superficie SLA hidrofílica presentaba una mayor afinidad por el tejido óseo que la anodizada durante el proceso temprano de cicatrización. De hecho, el estudio describe un mayor contacto de coágulos sanguíneos con la superficie SLA ⁶².

La experiencia clínica ha demostrado que los implantes con superficie tratada con arenado y grabado ácido muestran una elevada tasa de éxito en el tratamiento de los diversos grados de edentulismo parcial y total, mejorando el tiempo de cicatrización y haciendo posible la carga funcional precoz e inmediata ⁶³⁻⁶⁷. Un estudio prospectivo multicéntrico internacional valora los resultados clínicos de la utilización de 326 implantes SLA seguidos más de un año. 138 implantes se siguieron 2 años. La carga funcional se realizó a las 6 semanas (hueso tipos I - III) y 12 semanas (hueso tipo IV). La tasa de éxito fue del 99% a los 12 y 24 meses ⁶³. Otro estudio similar presenta un éxito del 99% después del seguimiento de 3 años en 104 implantes SLA, de los que 89 fueron insertados en la zona posterior de la mandíbula y 15 en la zona posterior del maxilar ⁶⁴.

INTRODUCCION

Este tipo de implantes con arenado y grabado ácido (SLA) ha mostrado también buenos resultados (éxito del 97,8%) en implantes insertados con elevación del seno maxilar, con un año de seguimiento clínico, donde se trataron 41 pacientes con 183 implantes ⁶⁵. Así mismo, estos implantes han sido utilizado en la técnica de elevación sinusal atraumática con osteotomos y sin material de injerto. En efecto, 17 pacientes fueron tratados con 25 implantes SLA, siendo la mayoría (84%) de 10 mm. El hueso disponible era de aproximadamente 5 mm de altura de media. A los 3 meses se insertaron los aditamentos protésicos para su carga funcional con un torque de 35 Ncm. Después de un año de seguimiento, todos los implantes son estables y todos muestran un ganancia de hueso intrasinusal de alrededor de 2,5 mm de media ⁶⁶.

Los implantes SLA pueden ser utilizados de forma práctica, tanto en protocolos de carga convencional como en protocolos de carga inmediata, ya que muy buena su estabilidad primaria. En este sentido, un estudio compara ambos tipos de cargas funcionales, 18 pacientes tratados con 63 implantes cargados a los 2 días y 18 pacientes tratados con 43 implantes cargados a los 3 meses. La estabilidad primaria fue evaluada con frecuencia de resonancia que era mayor en los implantes insertados en la mandíbula (hueso Tipo I), pero sin diferencias entre los cargados de forma convencional o inmediata. Dos implantes fracasaron, uno de cada protocolo, situados en hueso tipo III y una longitud de 8 mm. Después de un 1 año de seguimiento clínico la tasa de éxito era del 98,4% y del 97,7%, entre los implantes cargados inmediata y convencionalmente ⁶⁷.

INTRODUCCION

La superficie SLA ha demostrado una gran eficacia en el maxilar con hueso de pobre calidad. En este sentido, 54 pacientes fueron tratados con 176 implantes con esta superficie durante un periodo de 4,9 años. Se realizaron 156 puentes y 20 coronas. 6 implantes fracasaron, 4 en la amndíbula y 2 implantes en el maxilar. El éxito fué del 98,1% en el maxilar y del 96,6% en la mandíbula ⁶⁸.

2.2.4.Implantes con superficie anodizada

Las modificaciones de la superficie de los implantes pueden afectar a su rugosidad o alterar su composición química, mejorando las interacciones biológicas del hueso y el implante, y en último lugar acelerando la oseointegración. Estas modificaciones se han propuesto para incrementar la viabilidad celular y la bicompatibilidad ³⁵.

La oxidación anódica o anodización modifica la composición y el grado de cristalinidad de la superficie de los implantes. Esta superficie se obtiene por la acción de ácidos (ej. ácido clorhídrico) y un voltaje de 320 voltios ⁶⁹.

En estudios experimentales con animales la superficie anodizada ha presentado propiedades osteoconductoras por su superficie rugosa. La superficie anodizada presenta un moderado grado de rugosidad que estimula la velocidad de la oseointegración mediante un crecimiento óseo directo durante la fase temprana de la oseointegración ⁷⁰⁻⁷¹.

La superficie anodizada ha demostrado una buena respuesta ósea con formación de tejido nuevo sobre la superficie de los implantes insertados.

INTRODUCCION

En este sentido, un estudio reciente realizado en el fémur de conejos Nueva Zelanda confirma la importancia de sus propiedades físicas y químicas para obtener una integración adecuada con el tejido óseo del huésped ⁷².

La superficie anodizada ha mostrado una gran eficacia clínica en el tratamiento con los implantes dentales ⁷³⁻⁷⁴. En este sentido, en un estudio se ha comparado los hallazgos clínicos de ambas técnicas quirúrgicas con o sin colgajo seguidas a los 3 años de la inserción de los implantes. 53 implantes fueron insertados sin colgajo en 28 pacientes y en 26 pacientes de forma tradicional. El éxito fue del 100%, respectivamente. En ambas técnicas los implantes con superficie anodizada mostraron un incremento de hueso con una pérdida ósea crestal de 1.35 mm ⁷³.

Un estudio compara la utilización de los implantes con superficie anodizada en los protocolos de carga precoz e inmediata con respecto a la supervivencia de los implantes y la remodelación de la cresta ósea con buenos resultados clínicos en implantes unitarios y en implantes postextracción ⁷⁴⁻⁷⁵.

3. OTRAS SUPERFICIES DE IMPLANTES

Desde el descubrimiento de los fenómenos biológicos de la oseointegración, la superficie de los implantes dentales han ido evolucionando desde superficies relativamente lisas o mecanizadas hasta unas superficies rugosas desarrolladas por aposición de plasma de titanio o hidroxiapatita, o por sustracción de la superficie por arenado, grabado ácido, o por la combinación de varios tratamientos ¹.

INTRODUCCION

Más recientemente, se han introducido diversas superficies de implantes con características, materiales y procesos de producción muy diferentes. Algunas superficies son obtenidas por tratamientos físicos (ej. rayos láser) que modifican la superficie de titanio de los implantes, otras llamadas bioactivas sugieren la posibilidad de acelerar la oseointegración de los implantes, mediante la incorporación de diversas sustancias con actividades biológicas (ej. flúor); otros implantes se han desarrollado con un nuevo biomaterial, el zirconio; finalmente la incorporación de la nanobiología y la nanomedicina ha impulsando la creación de nanosuperficies en el campo de la implantología oral ^{7,9-10}.

3.1.IMPLANTES CON SUPERFICIE TRATADA CON LASER

La superficie tratada con láser de forma controlada proporciona unas características topográficas reproducibles y controladas que puede mejorar la adherencia celular a los implantes ⁷⁶. Diversos estudios experimentales *in vitro* han demostrado que la superficie de implantes dentales tratadas con láser pueden mejorar la respuesta celular osteoblástica y promover la formación de hueso ⁷⁷. Además, la superficie con láser puede incrementar el sellado en el cuello del implante que constituye una mecanismo de defensa de la mucosa periimplantaria ⁷⁸.

El tratamiento de la superficie con láser puede favorecer la oseointegración. De hecho, se ha demostrado en un estudio *in vivo* realizado con torque de desinserción, que esta superficie mejora el contacto hueso-implante comparada con la superficie mecanizada ⁷⁹. En este sentido, un estudio realizado en perros demuestra que los implantes con superficie tratada con láser en el cuello presenta una mayor unión al hueso

INTRODUCCION

y preserva mejor la anchura biológica comparada con implantes mecanizados ⁸⁰.

Un estudio realizado en conejos Nueva Zelanda valora la respuesta biológica a implantes con tratamiento Láser en su superficie. A las 4 y 8 semanas de la inserción de los implantes, los animales fueron sacrificados. Hubo un buen nivel de oseointegración lo que demuestra que la tecnología Láser puede mejorar la superficie de los implantes para estimular la oseointegración. Esta superficie rugosa creada por la acción selectiva del Láser favorece un mejor ambiente para mejorar la respuesta ósea ⁸¹.

La experiencia clínica con estos implantes, aunque limitada, parece sugerir una buena unión al hueso alveolar, como demuestra un estudio realizado mediante un análisis histológico e histomorfométrico de implantes cargados de forma inmediata y retirados del maxilar del paciente a los 4 meses. Microscópicamente se observaba el tejido óseo trabecular alrededor del implante y la presencia de un hueso maduro en contacto con la superficie del implante ⁸².

3.2.IMPLANTES DE ZIRCONIO

El zirconio es un material cerámico utilizado en implantología por su biocompatibilidad, su estética y sus propiedades biomecánicas. Los implantes dentales realizados con zirconia son biocompatibles, bioinertes y radiopacos con una gran resistencia a la corrosión, flexión y fractura ³.

Diversos estudios en animales de experimentación han sido realizados con implantes de zirconio demostrando su buena

INTRODUCCION

oseointegración 83-84. Un estudio realizado en la mandíbula de perros valora la respuesta de este tipo de implantes en situaciones de cirugía en una fase o no sumergida. Algunos implantes no fueron cargados y otros fueron cargados a la semana de su inserción con una supraestructura metálica. A los 3 meses los animales fueron sacrificados. Ningún implante se perdió. La mucosa periimplantaria fué considerada sana en ambos grupos de implantes. La respuesta ósea fue favorable en ambos grupos, aunque el contacto hueso-implante fue mayor en los implantes no cargados (81,9% versus 69,8%) 83.

Otro estudio realizado en monos demuestra que no existen diferencias significativas entre los implantes de zirconio (IZ) y de titanio (IT) con respecto a al oseointegración 84. 12 implantes de cada tipo fueron insertados en alveolos después de 5 meses de la extracciones correspondientes. A los 3 meses se realizaron coronas individuales, y a los 5 meses de la carga funcional se realizó el estudio histológico de las muestras, demostrando que existía un buena respuesta de tejidos blando (5 mm, IT y 4,5mm, IZ) y duros (72,95, IT y 67,4%,IZ) alrededor de los implantes que mostraron un éxito del 100% 84.

La experiencia clínica con implantes de zirconia demuestra que pueden ser utilizados con éxito. Un estudio español presenta los resultados a 1 año de seguimiento de la colocación de 100 implantes de zirconio con 2 diferentes superficies rugosas, (con y sin recubrimiento de una cerámica bioactiva) en maxilar y mandíbula. El 50% de los implantes fueron insertados sin colgajo y cargados inmediatamente con una prótesis provisional. 33 implantes fueron insertados con técnicas de regeneración

INTRODUCCION

ósea y 19 implantes fueron insertados con técnica de elevación sinusal. 2 implantes (uno de cada tipo) fracasaron a los 15 días de la cirugía de seno maxilar, lo que indica un éxito del 98% ⁸⁵.

3.3.IMPLANTES CON SUPERFICIES BIOACTIVAS

En los últimos años se han ido incorporando al campo de la implantología oral, diversos tipos de superficies, que los grupos de investigación que las han desarrollado y las empresas que las han comercializado denominan superficie bioactivas. La bioactividad se refiere a la característica de un material para formar una unión con los tejidos vivos ⁸⁶⁻⁸⁷.

Los materiales bioactivos deben tener capacidad osteoconductora, facilitando la colonización sobre su superficie de las células osteogénicas y posteriormente su crecimiento y maduración. Es decir, los materiales bioactivos deben desarrollar una directa, adherente y estrecha unión con el tejido vivo. El titanio comercialmente puro originalmente solamente es capaz de una unión biomecánica con los tejidos duros, sin embargo su modificación química puede convertirle en un material bioactivo que incorpore una unión bioquímica ⁸⁶⁻⁸⁷.

3.3.1.Implantes con superficie fluorada

Recientemente, se ha valorado la posibilidad de mejorar la respuesta ósea con modificaciones de la capa de óxido de titanio presente en la superficie de los implantes dentales con la incorporación de fluoruros. La elección del fluoruro no ha sido casual, sino que ha sido elegido por su específica atracción por el calcio y los fosfatos, por sus efectos clínicos en

INTRODUCCION

los tejidos calcificados y por su inducción de la calcificación ósea e incremento de la densidad del hueso trabecular ⁸⁶.

La investigación experimental ha demostrado que esta superficie de titanio con arenado de partículas modificada con fluoruros presenta propiedades beneficiosas para la cicatrización ósea después de la inserción de los implantes ⁸⁸⁻⁹¹. Un estudio *in vitro* ha demostrado que las superficies modificadas con fluoruro absorben cristales de fosfato cálcico de una solución saturada de fosfato cálcico; mientras que este fenómeno no está presente en las superficies no modificadas ⁸⁸. Otro estudio *in vitro* ha demostrado que esta superficie, además de demostrar sus propiedades isotrópicas y proliferación osteoblástica, puede presentar una mayor influencia sobre algunos genes reguladores (Cbfa 1) de la osteogénesis comparadas con las superficies no modificadas con fluoruros ⁸⁹.

Diversos estudios *in vivo* realizados con animales de experimentación han demostrado que esta superficie con fluoruros puede mejorar la unión hueso-implante ⁹⁰⁻⁹¹. Un estudio realizado en tibias de conejos a los 1y 3 meses después de la inserción muestra unos significativos mayores valores de torque de desinserción entre la superficie modificada con fluoruros que las no modificadas a los 3 meses (85 Ncm vs 54 Ncm), así como de un mayor contacto hueso-implante valorado por histomorfometría a 1 mes (35% vs 26%) y 3 meses (39% vs 31%) ⁹⁰. Un estudio realizado en perros, donde se habían extraídos, 4 meses antes, los premolares y primeros molares mandibulares; demuestra histológicamente, que a las 2 semanas después de su inserción, los implantes con superficie

INTRODUCCION

con chorreado de partículas y fluorada presentan una mayor grado de oseointegración que aquellos con superficie chorreada ⁹¹.

La experiencia clínica demuestra la eficacia clínica de los implantes con superficie con fluoruros en diferentes situaciones clínicas que incluyen procesos alveolares estrechos, técnicas de osteotomos e implantes postextracción ⁹²⁻⁹³. Un reciente estudio italiano presenta los resultados clínicos con esta superficie en la carga inmediata de implantes unitarios ⁹⁴. 151 pacientes fueron tratados con 161 implantes para la rehabilitación de incisivos, caninos y premolares perdidos, tanto maxilares como mandibulares. Un grupo control (carga convencional) fué rehabilitado a los 3 meses después de la inserción sumergida de los implantes (n=57) ; mientras que en el otro grupo test (carga inmediata) se realizó la inserción de los implantes con fresado convencional (test 1, 50 implantes) y otro grupo con técnica de osteotomos (test 2, 54 implantes) ⁹⁴ .

El 5,5% de los implantes insertados con osteotomos y el 2,2% de los implantes con fresado convencional fracasaron. No hubo diferencias entre los tres grupos con respecto a la pérdida de hueso marginal a los 12 meses (0,25-0,38 mm). Este estudio indica que los implantes con superficie chorreada y fluorada pueden ser utilizados con éxito en los diversos protocolos de carga convencional e inmediata, mediante las técnicas de inserción quirúrgicas de fresado y osteotomos ⁹⁴.

3.3.2. **Implantes con superficie arenada y grabada activa**

Recientemente, la superficie con chorreado de partículas y grabado ácido ha sido perfeccionada con un proceso químico hidrófilo (SLActive[®])

INTRODUCCION

que permite favorecer desde su comienzo la cicatrización y estimular la etapa inicial de la oseointegración. La humectibilidad de la superficie se consigue mediante un lavado en una atmósfera de nitrógeno, sumergiéndose después en una solución isotónica de cloruro sódico. De esta forma, esta superficie posee una mayor energía libre superficial que da como resultado su activación química y una menor contaminación atmosférica ⁹⁵.

Los estudios *in vitro* demuestran que esta superficie mejora la reacción celular frente a la microestructura de titanio ⁹⁶⁻⁹⁸. En efecto, la superficie hidrofílica mejora la osteogénesis, ya que comparada con la superficie de chorreado y grabado ácido, favorece la adherencia y diferenciación de los osteoblastos, la actividad de la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y una mayor producción de factores de crecimiento ⁹⁶. La carga superficial desempeña un importante papel en la absorción de proteínas, lo que estimula la adherencia celular. Estos procesos celulares tempranos en la superficie de los implantes, es favorecida por la superficie SLA activa, como demuestra otro estudio *in vitro* donde se emplearon células primarias humanas (osteoblastos, fibroblastos gingivales) encontrando que la absorción de deshidrogenasa (indicadora de la actividad mitocondrial celular), la síntesis de fosfatasa alcalina y la producción de osteocalcina y osteoprotegerina aumentaban notablemente en la superficie SLA activa ⁹⁷.

Los estudios *in vivo* demuestran que esta superficie favorece la respuesta ósea con una mayor formación de hueso en contacto con el titanio tratado ^{60,99}. Un estudio realizado en minicerdos valora

INTRODUCCION

histológicamente, la formación de hueso alrededor de los implantes insertados (al menos 6 meses después de la extracción dental) a las 2, 4 y 8 semanas en el maxilar superior. Los resultados demostraron que la superficie bioactiva (SLActive) presentaban mayores valores de contacto hueso-implante que la convencional SLA a las 2 semanas (49,3% vs 29,4%) y a las 4 semanas (81,9% vs 66,5%). Las dos superficies mostraron resultados similares a las 8 semanas (78,4% vs 75,4%), momento en que se observa el comienzo de la remodelación ósea. Estos hallazgos demuestran que la superficie SLA activa favorece la formación de hueso durante las primeras etapas de la regeneración ósea ⁶⁰.

Un segundo estudio *in vivo* realizado en perros foxhound, valora no solo histológica sino inmunohistoquímicamente, la respuesta ósea temprana sobre la superficie SLA activa para conocer la adhesión de las proteínas a la superficie del implante, además de la diferenciación de células osteogénicas y osteoblastos que es importante para la oseointegración ⁹⁹. 4 meses después de la extracciones dentales se insertaron implantes SLA y SLA active bilateralmente en el maxilar y la mandíbula de los animales. Se obtuvieron muestras a los 1, 4, 7 y 14 días de cicatrización. Al día siguiente se apreciaba infiltración vascular del coagulo adyacente al implante, que entraba en contacto solamente con la superficie SLActive.

Al 4º día, alrededor de los implantes SLActive se observaba un tejido conjuntivo rico en colágeno, con indicios de osteocalcina, lo que sugiere un proceso de oseointegración más rápido, además las estructuras vasculares presentaban más densidad en esta misma superficie bioactiva. Al 7º día, se observaba en la superficie SLActive un densidad mayor de

INTRODUCCION

tejido conjuntivo con fibras de colágeno, de vasos sanguíneos y trabéculas recién formadas de hueso reticular y mayor concentración de osteocalcina que en la superficie SLA. Después de 14 días el hueso reticular más maduro y estructurado estaba más presente en la superficie bioactiva ⁹⁹.

La experiencia clínica demuestra la eficacia clínica de los implantes con superficie SLA activa en diferentes situaciones clínicas ¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Un estudio valora la estabilidad primaria de estos implantes en 31 pacientes. 62 implantes fueron insertados, 1 en cada paciente con superficie SLA y otro con superficie SLA activa ¹⁰⁰. 50 de los 62 implantes se insertaron en la mandíbula (80,6%) y el resto en el maxilar superior. A las 6 semanas se valoró la estabilidad mediante frecuencia de resonancia (unidades ISQ). Todos los implantes tuvieron éxito y estaban preparados para su carga funcional. No hubo diferencias en la estabilidad en el momento de la inserción entre los implantes SLA y SLA activa (63,7 ISQ vs 61,7 ISQ) ni a las 6 semanas (61,3 ISQ vs 61,8 ISQ). A las 2 semanas hubo un descenso mínimo en el nivel de estabilidad (61,2 ISQ vs 59,4 ISQ) relacionado con cierto grado de reabsorción en el metabolismo óseo ¹⁰⁰.

Un estudio multicéntrico prospectivo presenta los resultados clínicos a 1 año de implantes con superficie SLA activa en sectores posteriores maxilares y mandibulares ¹⁰¹. 266 pacientes edéntulos parciales fueron tratados con 383 implantes, 197 con carga inmediata y 186 con carga precoz. El 64,3% de los pacientes recibieron un solo implante, mientras que el 30,1%, recibieron 2 implantes; el 3%, 3 implantes y el 2,6%; 4 implantes. 260 implantes (67,5%) fueron insertados en la mandíbula y el resto en el maxilar superior ¹⁰¹.

INTRODUCCION

El 58,2% de los implantes fueron insertados en hueso tipo I y II; mientras que el 34,5% y el 7,3%, en hueso III y IV, respectivamente. En el grupo de carga inmediata se realizó una restauración provisional el mismo día de la cirugía; mientras que en el grupo de carga precoz se realizó la restauración provisional a los 28-34 días. Todas las restauraciones provisionales fueron sustituidas por las definitivas a las 20-23 semanas. Después de un seguimiento de 12 meses, 10 implantes fracasaron, 4 en el grupo de carga inmediata y 6 en el de carga precoz, lo que indica un éxito del 98% y 97%, respectivamente. No hubo ningún fracaso entre los implantes insertados en el hueso tipo IV ¹⁰¹.

3.3.3.Implantes con superficie bioactiva con plasma rico en factores de crecimiento

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) ha demostrado tener una importante capacidad de regeneración tisular en diferentes campos de la medicina, odontología e implantología oral ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Su utilización en la implantología oral como posibilidad de activar la superficie de los implantes para mejorar su oseointegración ha sido demostrada en un estudio donde se muestran los resultados *in vitro*, *in vivo* y clínicos ¹⁰⁵. El estudio *in vitro* realizado con microscopio electrónico demuestra como la superficie del implante absorbe el material rico en proteínas que después de su retracción permanece perfectamente adherido a la superficie implantaria lo que la convierte en una superficie recubierta con un coágulo rico en fibrina ¹⁰⁵.

INTRODUCCION

El estudio *in vivo* realizado en animales de experimentación donde 23 implantes fueron insertados en la tibia y radio de 3 cabras, de los que 13 implantes fueron recubiertos con PRGF. A las 8 semanas se realizó el estudio histomorfométrico la superficie activada con PRGF mostró un contacto hueso implante del 51,2% en comparación con la superficie convencional (21,8%) ¹⁰⁵. Finalmente, el estudio clínico con 1391 implantes bioactivados con PRGF, insertados en 265 pacientes, donde el 56% fueron insertados en el maxilar y el 44% en la mandíbula con un éxito del 99,6% ¹⁰⁵.

La experiencia clínica con esta superficie de implantes (BTI [®]) activada con PRGF es abundante ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Recientemente, esta superficie ha demostrado su eficacia clínica en protocolos de carga inmediata en un estudio retrospectivo a 5 años que muestra los resultados de 1139 implantes en 241 pacientes con un éxito del 99,3% ¹⁰⁶. El 46,3% de los implantes fueron insertados en el maxilar y el 53,7% en la mandíbula. 625 implantes (54,9%) en el sector anterior y 514 en el posterior. El 23,2% de los implantes se insertaron con técnicas especiales. El 6,6% fueron insertados después de la extracción dental correspondiente. La mayoría de los implantes se rehabilitaron con puentes cementados (58,6%), el 40,1% con prótesis híbrida atornillada y el 1,1% con coronas unitarias cementadas ¹⁰⁶.

Un estudio a 5 años ha demostrado la eficacia clínica con esta superficie bioactiva con PRGF sobre 5787 implantes (3101 maxilares y 2686 mandibulares) en 1060 pacientes ¹⁰⁷. La mayoría de los pacientes (56,2%) recibieron 4 o más implantes. El 77% de los pacientes fueron

INTRODUCCION

intervenidos con una cirugía (técnica no sumergida). El éxito fue del 99,2% y los factores de riesgo asociados a la pérdida de los implantes fue el consumo de tabaco, técnica sumergida, los antecedentes de enfermedad periodontal y las técnicas quirúrgicas complejas ¹⁰⁷.

3.3.4. Otras superficies bioactivas

La adhesión de proteínas plasmáticas sobre la superficie de los implantes pueden jugar un importante papel al estimular la adherencia de células mesenquimales, osteoprogenitoras y osteoblastos lo que mejoraría la respuesta ósea y consecuentemente la oseointegración. Recientemente, la proteína morfogenética BMP-2 ha demostrado su potencial regenerativo en estudios que incluyen elevación del seno maxilar, conservación de rebordes alveolares y defectos periodontales ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

Se ha valorado sus efectos sobre las superficies de implantes demostrando un significativo incremento de la regeneración ósea como demuestra un estudio realizado en mandíbula y tibia de perros donde se insertaron implantes con diferentes superficies incluyendo recubiertas con BMP-2. A las 4 semanas, mediante el análisis histomorfométrico, se valoró el porcentaje de contacto directo hueso-implante, siendo superior en las superficies con BMP-2 ¹¹⁰.

Las estatinas, utilizadas para el tratamiento de las hiperlipidemias, han demostrado que puede estimular la expresión de BMP-2 y favorecer la formación ósea ¹¹¹. Un estudio reciente realizado en animales de experimentación (ratas Wistar) valora la aplicación tópica de fluvastatina sobre la superficie de implantes. La formación de hueso fue medida

INTRODUCCION

mediante un análisis histomorfométrico, se compararon superficie sin estatinas, y superficies con baja (3 microgramos), media (15 microgramos) y alta dosis (75 microgramos) de fluvastatina. A la semana, el volumen de hueso periimplantario fue mayor entre los implantes con dosis elevadas de estatina en su superficie. A las 2 semanas, tanto el volumen de hueso como el contacto hueso implante fué mayor en los implantes con altas dosis de estatina comparado con los de superficie sin estatina ¹¹¹.

La melatonina segregada fundamentalmente por la glándula pineal posee una poderosa acción antioxidante, tiene funciones moduladoras inmunitarias y promueve la formación ósea ¹¹². Así mismo, la melatonina puede jugar un papel protector sobre los tejidos periodontales ¹¹³. La melatonina ha sido utilizada para estimular la oseointegración aplicada sobre la superficie de los implantes ¹¹⁴.

Un estudio realizado en la mandíbula de perros beagle demuestra que a las 2 semanas de su inserción los implantes recubiertos de melatonina presentaban significativamente un mayor grado de oseointegración - volumen de hueso periimplantario (73,8% vs 53,4%), contacto hueso-implante (38,7% vs 25,1%), neoformación ósea (35,1% vs 28,6%) y hueso entre espiras (36,3% vs 21,1%)- que los implantes sin melatonina ¹¹⁴.

La superficie topográfica de los implantes es un factor clave para conseguir la oseointegración ¹¹⁵. Algunas proteínas como la treonina puede establecer una unión estable con la superficie de los implantes a través de un proceso de fosforilación. En este sentido, un estudio *in vitro* e *in vivo* presenta los resultados de la utilización de esta proteína. El estudio

INTRODUCCION

in vitro demuestra como en los discos con la superficie activada presenta una mayor adhesión celular osteoblástica (células MC3T3-E1) que la mecanizada. Desde un punto de vista de la experimentación animal, el torque de remoción de los implantes insertados en el fémur de conejos Nueva Zelanda fue mayor en los implantes con la superficie bioactiva con treonina 115.

Otra proteína utilizada en la superficie de los implantes para incrementar su actividad ha sido la fibronectina que puede mejorar su hidrofiliidad, rugosidad y respuesta celular (adhesión, migración y proliferación) 116. Un estudio *in vivo* en perros Beagle evalúa la oseointegración de esta superficie bioactiva demostrando un mayor contacto hueso-implante a las 2-8 semanas 116.

Tres técnicas (histología, frecuencia de resonancia, y microtomografía computarizada) fueron utilizadas para comprobar la estabilidad del contacto hueso-implante 116. El volumen de hueso fue mayor en la superficie bioactiva. A las 2 semanas, los osteoblastos estaban presentes en la superficie de los implantes. A las 8 semanas, la mayoría del espacio alrededor del implante aparecía reemplazado por hueso neoformado 116.

3.4.IMPLANTES CON NANOSUPERFICIES

La nanotecnología se ha incorporado, recientemente, al campo de la ingeniería, ciencias medioambientales, medicina y biología. En este sentido, las nanoestructuras desarrollan unas propiedades físicas, químicas, mecánicas y biológicas en una escala sub-microscópica que

INTRODUCCION

representan una nueva generación de tecnología. En el campo de la implantología oral, las superficies actuales de los implantes presentan una topografía rugosa de escala micrométrica con capacidad para promover una buena y rápida oseointegración. Las superficies a nivel nanométrico presentarían un incremento en la superficie del implante y un índice de rugosidad más pequeño que podrían mejorar la respuesta biológica de las células osteoblásticas y la unión mecánica hueso-implante 117-118.

Las modificaciones de las superficies implantarias a escala nanométrica pueden favorecer la absorción de proteínas, la adherencia celular y mejorar la oseointegración 119. En este sentido, un estudio con microscopio electrónico de barrido, demuestra como estas superficies muestran un mayor crecimiento de osteoblastos y una mayor actividad de la fosfatasa alcalina que las superficies lisas 120.

Estos hallazgos son confirmados por otro estudio experimental con microscopio electrónico de barrido donde se demuestra como la superficie de implantes con nanoestructura presenta unas características geométricas con un área de superficie 40% mayor; mientras que los hallazgos *in vivo*, realizados en fémures de ratas, demuestran una unión hueso-implante 3 veces mayor entre la nanosuperficie comparada con la grabada con ácidos 121.

Desde un punto de vista experimental *in vivo*, en un estudio realizado en conejos Nueva Zelanda, se valora el efecto de modificar la superficie de los implantes sobre las fases iniciales de la oseointegración y se demuestra como los implantes con nanosuperficie necesitan mayores valores de torque

INTRODUCCION

de desinserción a las 4 semanas comparadas con superficies arenadas y grabadas con ácido, lo que demuestra una mayor unión hueso-implante ¹²².

La influencia de la superficie a escala nanométrica sobre la formación de hueso neoformado ha sido valorada en un estudio prospectivo clínico en pacientes ¹²³. 18 implantes (9 con doble grabado ácido y 9 con doble grabado ácido y con cristales de fosfato cálcico a escala nanométrica) fueron insertados en el maxilar superior, no fueron cargados funcionalmente, y se retiraron con trefina a las 4-8 semanas. El estudio histomorfométrico demostró que los valores medios de contacto hueso-implante fueron mayores en los implantes con nanosuperficie en los 2 periodos de tiempo ¹²⁴.

La utilización de nanosuperficies en áreas comprometidas con baja calidad de hueso puede constituir una buena indicación para evitar una mayor tasa de fracasos ¹²⁴. En este sentido, un estudio clínico realizado en el maxilar superior de 15 pacientes valora la formación de hueso alrededor de implantes recubiertos de fosfato cálcico con tamaño nanométrico ¹²⁴. En cada paciente se insertaron 2 minimplantes (2 x 10 mm) en el maxilar posterior. 1 implante con la superficie grabada en un lado y 1 implante con superficie grabada y recubierta con fosfato cálcico a escala nanométrica en el otro lado. A los 2 meses se retiraron los implantes y se realizó un estudio histomorfométrico y un análisis con microscopio electrónico de barrido con láser. El valor medio de contacto hueso-implante fué del 32% en los minimplantes con nanosuperficie y del 19% en los de superficie solamente grabada ¹²⁴.

INTRODUCCION

La superficie nanométrica puede favorecer la fase quirúrgica del tratamiento con implantes acelerando la oseointegración y reduciendo el tiempo de espera de los pacientes por protocolos de carga precoz. En este sentido, los resultados de un estudio en 58 pacientes con 200 implantes con un seguimiento clínico medio superior a los 18 meses, demuestra que la utilización de implantes con una superficie nanoestructurada consigue un elevado éxito (98%) en el tratamiento de las diversas situaciones clínicas de edentulismo unitario, parcial y total. Además, no hubo complicaciones tardías y el éxito de la restauraciones realizadas sobre los implantes con nanosuperficie ha sido del 100% después de un periodo de seguimiento medio de 18,7 meses ¹²⁵.

Hay también estudios en los que se combinan implantes con nanosuperficie y biomateriales, valorando la eficacia clínica de los implantes con nanosuperficie en defectos óseos regenerados con betafosfato tricálcico y concluyendo que la regeneración tisular guiada con la utilización de biomateriales como el betafosfato tricálcico y membrana reabsorbibles de colágeno con inserción de implante con nanosuperficie puede constituir un tratamiento con buenos resultados clínicos para mantener el volumen y la calidad ósea necesarios el éxito de la rehabilitación protésica de pérdidas dentales unitarias ¹²⁶.

**PLANTEAMIENTO
DEL
PROBLEMA**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La implantología oral ha revolucionado la práctica clínica odontológica demostrando que la rehabilitación oral de los pacientes con pérdidas dentales con implantes dentales es un tratamiento predecible y con una elevada tasa de éxito. En este sentido, los resultados favorables a largo plazo de los tratamientos implantológicos orales está relacionado con el desarrollo del fenómeno de la oseointegración y de una buena reacción de los tejidos periimplantarios 1-3.

La investigación experimental y la experiencia clínica en la implantología oral ha originado el desarrollo de diferentes superficies de implantes que mejoran los fenómenos biológicos de la oseointegración y favorecen los resultados clínicos de los implantes en el tratamiento de los pacientes con diversos grados de pérdidas dentales 1-3.

Desde la introducción de la superficie mecanizada, posteriormente las superficies por aposición de plasma de titanio o hidroxiapatita, hasta las más recientes con sustracción de material, con arenado y/o grabado ácido existe una amplia trayectoria investigadora con estudios de laboratorio (*in vitro*), con animales de experimentación (*in vivo*) y con pacientes en su incorporación a la clínica que constituye en la actualidad uno de los campos más importantes de la implantología oral 4-10.

La superficie de los implantes constituye un aspecto importante de la implantología oral porque sus características físicas y químicas pueden influir en el desarrollo de una mejor respuesta tisular del huésped a los implantes. En este sentido, la energía, carga y composición de la superficie

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

de los implantes han sido modificadas con el objetivo de mejorar la interfase hueso-implante 6-8.

La superficie de los implantes o la topografía superficial de los implantes, es decir su grado de rugosidad y la orientación de estas irregularidades superficiales constituye un reto de investigación e interés en la implantología oral. No hay que olvidar que el tratamiento de la superficie de los implantes orales incrementado la rugosidad o desarrollando microcavidades, fisuras o grietas mediante diversas tecnologías puede favorecer la unión entre las macromoléculas de la superficie del implante y del hueso, incrementando la integración del implante con una mejor respuesta tisular osteoblástica y resultando en una mayor resistencia a la compresión, tensión y estrés 22-26.

Este tipo de superficies presentan la evidencia experimental de un incremento en la adherencia celular (estudios *in vitro*), una mayor y más rápida unión hueso-implante (estudios *in vivo*) y una mejor eficacia (estudios clínicos) en el tratamiento de los diversos grados de edentulismo de los pacientes 24-25,34.

Los estudios *in vitro* demuestran que la superficie tratada con arenado y grabado ácido, incrementan la rugosidad del implante, y puede mejorar la adhesión de células de estirpe osteoblástica y tener un efecto sobre la configuración y conformación de pseudópodos celulares lo que aumentaría la proliferación celular en la superficie del implante 57.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios *in vivo* en animales de experimentación demuestran que la unión de la superficie rugosa por sustracción mejora la unión del implante al tejido óseo. En este sentido, los estudios histomorfométricos confirman un mayor diferencia en el porcentaje de unión hueso-implante entre estas superficies y las mecanizadas; y así mismo los valores de la fuerza de torque necesaria para la remoción de los implantes insertados son mayores en los implantes con superficies rugosas por sustracción 59-60.

En estudios experimentales con animales la superficie anodizada ha presentado propiedades osteoconductoras por su superficie rugosa que estimula la velocidad del crecimiento óseo directo durante la fase temprana de la oseointegración, confirmando la importancia de sus propiedades físicas y químicas para obtener una integración adecuada con el tejido óseo del huésped 70-72.

Más recientemente, se han introducido diversas superficies de implantes con características, materiales y procesos de producción muy diferentes. Algunas superficies son obtenidas por tratamientos físicos (ej. rayos láser) que modifican la superficie de titanio de los implantes, otras llamadas bioactivas sugieren la posibilidad de acelerar la oseointegración de los implantes, mediante la incorporación de diversas sustancias con actividades biológicas (ej. proteínas morfogenéticas) 76,84,95 .

La bioactividad se refiere a la característica de un material para formar una unión con los tejidos vivos. Los materiales bioactivos deben tener capacidad osteoconductoras, facilitando la colonización sobre su superficie de las células osteogénicas y posteriormente su crecimiento y

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

maduración. Es decir, los materiales bioactivos deben desarrollar una directa, adherente y estrecha unión con el tejido vivo. El titanio comercialmente puro originalmente solamente es capaz de una unión biomecánica con los tejidos duros, sin embargo su modificación química puede convertirle en un material bioactivo que incorpore una unión bioquímica 86-87.

Otros implantes se han desarrollado con un nuevo biomaterial, el zirconio; finalmente la incorporación de la nanobiología y la nanomedicina ha impulsando la creación de nanosuperficies en el campo de la implantología oral que han mejorado la respuesta biológica del huésped a la superficie de los implantes 88,105,117.

Teniendo en cuenta la investigación actual sobre las superficies de los implantes, especialmente, los estudios en animales de experimentación para conocer más los fenómenos biológicos relacionados con la oseointegración, como respuesta a los diferentes tratamientos de superficies, los objetivos del siguiente estudio de investigación doctoral son:

1. La respuesta biológica ósea en animales de experimentación de diversas superficies tratadas de implantes con arenado y grabado ácido.
2. La valoración del grado de contacto hueso-implante, mediante estudios de histología e histomorfometría, de diversas superficies de implantes en animales de experimentación.

MATERIAL
Y
METODOS

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio de investigación experimental en animales se realizó en la Facultad de Veterinaria de Lugo de la Universidad de Santiago de Compostela.

1. IMPLANTES

1.1.DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL A ENSAYAR (COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO).

Los implantes dentales que van a ser evaluados están fabricados de titanio grado 4 conforme a la norma ISO-5832-2:1999 127.

1.1.1. Descripción de los materiales estudiados.

Los implantes testados fueron implantes del modelo IPX[®], con un diámetro de plataforma de 3,5 mm, un diámetro del implante de 3,5 mm y una longitud de 10 mm (Figura 1). Es un implante autorroscante. El fabricante del implante es Galimplant, Sarria, Lugo, España.



Figura 1

MATERIAL Y METODOS

El implante de control elegido fue un implante del modelo Bone Level[®], con un diámetro de plataforma de 4,1 mm, un diámetro del implante de 4 mm y una longitud de 10 mm (Figura 2). Es un implante autorroscante. El fabricante del implante es Straumann AG, Basilea, Suiza.



Figura 2

1.1.2. Método de fabricación.

Los fabricantes parten de unas varillas de 5 mm de diámetro de titanio grado médico que mecaniza hasta obtener la forma y tamaño deseados.

1.1.3. Tipo de superficie.

Los implantes testados (Galimplant[®]) son de superficie mecanizada y posteriormente tratada Nanoblast Plus[®] con un arenado de óxido de aluminio y un grabado ácido posterior con ácido nítrico.

Los implantes control (Bone Level[®]) son de superficie mecanizada y posteriormente tratada SLA[®] con un arenado y grabado ácido.

MATERIAL Y METODOS

1.1.4. Forma y tamaño de los implantes.

Son implantes autorroscantes. Su diámetro es de 3,5 y 4 mm y su longitud de 10 mm.

1.1.5. Motivo de selección del material de control.

El control utilizado es de un fabricante que se considera referencia en implantología a nivel mundial. La composición, forma y tamaño son muy similares a los utilizados en el material de ensayo.

1.1.6. Procedimiento de preparación de la superficie.

Se realiza un tratamiento superficial a base de un chorreado de óxido de aluminio y un grabado ácido con un ácido fuerte.

2.1.8. Limpieza, manipulación y esterilización utilizadas.

Tras su fabricación se limpian en cubas ultrasónicas para eliminar impurezas, se envasan en atmósfera estéril y se esterilizan mediante radiación gamma a una dosis de 25 KGy.

2. ANIMALES

2.1. ORIGEN

Los animales utilizados fueron suministrados por Granja cunícola San Bernardo, S.L., Tulebras, Navarra. Esta granja está calificada como centro suministrador de animales de laboratorio.

2.2. EDAD

Los animales tenían entre 18 y 21 semanas al inicio de la cuarentena. Aproximadamente 6 meses al inicio del procedimiento de implantación.

MATERIAL Y METODOS

2.3. SEXO

Todos los animales del estudio eran machos.

2.4. RAZA

Conejo Blanco de Nueva Zelanda.

2.5. CONDICIONES DE ALOJAMIENTO, DIETA Y PESO.

Los animales fueron alojados en jaulas individuales en un sala del animalario experimental de la Facultad de Veterinaria de Lugo (Código de centro: LU-27002-AE) en condiciones de temperatura (15-21° C), humedad, ventilación y fotoperiodo controlados según anexo II de la directiva 86/609/CEE.

El periodo de cuarentena se estipuló en 21 días, cumpliendo los requisitos normativos del animalario. Los animales fueron alimentados con pienso seco preparado en forma de pellets, esterilizado y especialmente fabricado para la alimentación de animales de laboratorio.

Su peso al llegar era entre 3,7 y 4 Kg. El responsable de bienestar animal del centro, así como el personal del establecimiento y los investigadores velaron por la salud de los animales durante todo el experimento.

2.6. MUERTES INESPERADAS

5 días después de la intervención quirúrgica durante la administración de medicamentos, el animal codificado como número 2 sufre un episodio de paresia del tercio posterior, del que no se recupera aún

MATERIAL Y METODOS

a pesar del tratamiento específico. 3 días después fallece. Debido a esto se le excluye del análisis histológico e histomorfométrico.

3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

3.1. TÉCNICA DE INSERCIÓN DE LOS IMPLANTES.

Una vez transcurrido el periodo de cuarentena los animales fueron preparados para el experimento mediante tranquilización (medetomidina y ketamina, vía intramuscular) e inducción anestésica con mascarilla de isoflurano al 5% hasta alcanzar efecto. El mantenimiento de la anestesia se realizó con mascarilla de isoflurano al 2%.

El campo quirúrgico fue depilado mediante el empleo de una maquinilla eléctrica y desinfectado con una solución de povidona iodada y alcohol. El campo fue protegido utilizando paños de campo estériles y un paño fenestrado adherido a la piel en el lugar de incisión de la piel (Figura 3).



Figura 3

El abordaje fue un abordaje lateral distal del fémur, incidiendo lateralmente la piel y el tejido subcutáneo para posteriormente disecar la

MATERIAL Y METODOS

musculatura y exponer mediante un elevador del periostio la superficie lateral del cóndilo femoral lateral. Llegados aquí se procedió al fresado del hueso a baja velocidad según indicación del fabricante del implante control y objeto del estudio con el empleo de un motor modelo Intrasurg 300 de la marca Kavo (Figuras 4-5). Una vez colocado el implante, en sentido lateromedial, se procedió a la sutura de la herida mediante el empleo de vicryl 3-0 en planos profundos y nylon 3-0 para la piel.



Figura 4



Figura 5

MATERIAL Y METODOS

Tras el cierre de la herida se volvió a aplicar povidona yodada sobre la herida y esperamos la recuperación anestésica para reintegrarlos a su alojamiento, donde continuaron durante todo el periodo experimental. Como medida preventiva para evitar contaminaciones secundarias se administraron dosis de antibióticos durante 3 semanas tras la cirugía.

3.2. NUMERO DE IMPLANTES INSERTADOS POR ANIMAL, LOCALIZACIÓN Y PERIODO DE OBSERVACIÓN

En todos los animales se insertó un implante en cada fémur distal. En total se colocaron 20 implantes en 10 animales, dos implantes por animal. Para evitar errores por el lado de implantación fueron colocados 5 implantes en fémures izquierdos y 5 en derechos de cada uno de los tipos. El periodo de ensayo utilizado fue de 12 semanas.

4. RECUPERACIÓN Y TÉCNICA HISTOLÓGICA

4.1. TÉCNICA DE RECUPERACIÓN

Tras el periodo de ensayo se procedió al sacrificio de los animales mediante el uso de una sobredosis de barbitúricos por vía intravenosa. Posteriormente se recuperaron los fémures distales mediante disección y el empleo de una sierra de huesos.

Los especímenes fueron sumergidos en una solución de formol tamponado al 10% durante un mínimo de 2 semanas hasta el momento de su procesado. Para su identificación utilizamos un código compuesto por un número y una letra. El número indicaba el animal (1 al 10) y la letra si era la extremidad derecha o izquierda (R ó L).

MATERIAL Y METODOS

4.1.1. Número de implantes recuperados por animal.

Se recuperaron la totalidad de los implantes.

4.2. DESCRIPCION DE LA TÉCNICA HISTOLÓGICA

Tras el tallado de las muestras a fragmentos más pequeños, se procedió a la deshidratación de las muestras en concentraciones crecientes de etanol (80, 96, 100 y 100) en pasos de 3 días. La inclusión se realizó en un agitador de vaivén utilizando una resina en base de glicolmetacrilato y fotopolimerizable a concentraciones crecientes en solución alcohólica y pasos de 3 días.

La polimerización tuvo lugar mediante el empleo de luz azul de alta intensidad con equipamiento específico. Los bloques obtenidos se prepararon para su sección y desbaste mediante maquinaria del sistema Exakt (Exakt Aparatbau GMBH, Hamburgo, Alemania). Una vez obtenidas las láminas delgadas fueron teñidas mediante tinción de Levai Laczko.

Las muestras obtenidas fueron fotografiadas digitalmente a distintos aumentos utilizando estéreomicroscopio y microscopio óptico. Posteriormente fueron analizadas y medidas las imágenes utilizando un programa de análisis de imagen (Microimage, Media Cybernetics, USA) con un observador que no conocía qué implante estaba analizando.

5. EVALUACIÓN

En la siguiente tabla se indican las posiciones de los implantes según tipo, animal y extremidad.

MATERIAL Y METODOS

Animal / Lado	Derecho (R)	Izquierdo (L)
1	Control	Ensayo
2	Control	Ensayo
3	Control	Ensayo
4	Ensayo	Control
5	Control	Ensayo
6	Ensayo	Control
7	Ensayo	Control
8	Ensayo	Control
9	Ensayo	Control
10	Ensayo	Control

5.1. EVALUACIÓN MACROSCOPICA

Se realizó una evaluación macroscópica de los especímenes mediante su inspección visual.

5.2. EVALUACIÓN HISTOLOGICA

La evaluación histológica fue realizada por técnicas de evaluación semicuantitativa según anexo E, tabla E.3 de la norma ISO 10993-6:2007 128.

5.2.1. Respuesta Biológica.

En dicha evaluación se cuantifican las distintas células inflamatorias, así como la presencia de neovascularización, fibrosis e infiltrado adiposo.

5.2.2. Área de contacto hueso-implante.

MATERIAL Y METODOS

Se midió utilizando imágenes de todo el contorno de los implantes a 40 aumentos, considerando el porcentaje de contacto con hueso-implante o BIC (bone-implant contact) como el porcentaje de superficie del implante que tenía contacto directo con el hueso en relación a la superficie total del implante en su porción endoósea.

6. METODO ESTADÍSTICO

Para observar si las diferencias entre material de ensayo y control eran estadísticamente significativas, se procedió a realizar una t de Student con muestras pareadas y no pareadas.

7. COMITÉ ETICO

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Santiago de Compostela examinó el proyecto de investigación y autorizó su realización ya que cumplía los requisitos exigidos para experimentación animal según las normativas vigentes en España y la Unión Europea.

RESULTADOS

RESULTADOS

1.EVALUACION MACROSCOPICA

Macroscópicamente la mayoría de los especímenes presentaban una anatomía normal. En dos de las extremidades se observaron signos de artritis (4L y 8R) con alteraciones degenerativas del cartílago articular e inestabilidad. Histológicamente no se observaron en estos casos lesiones óseas.

2. EVALUACION HISTOLOGICA

2.1.RESPUESTA BIOLOGICA

La evaluación histológica fue realizada por técnicas de evaluación semicuantitativa. En dicha evaluación se cuantifican las distintas células inflamatorias, así como la presencia de neovascularización, fibrosis e infiltrado adiposo (Tabla 1).

Tabla 1

Número del animal:	Muestra de ensayo										Muestra de control									
	1L	3L	4R	5L	6R	7R	8R	9R	10R	1R	3R	4L	5R	6L	7L	8L	9L	10L		
Inflamación polimorfonuclear	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Linfocitos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
Células plasmáticas	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
Macrófagos	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
Células gigantes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
SUB-TOTAL (x2)	2	0	0	2	0	0	4	0	0	4	0	0	0	2	2	0	0	0		
Neovascularización	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Fibrosis	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1		
Infiltrado adiposo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
SUB-TOTAL	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1		
TOTAL	3	1	1	3	0	0	4	0	0	5	1	0	1	3	3	0	1	1		
TOTAL DEL GRUPO	12 / 9 = 1.33										15 / 9 = 1.66									
PROMEDIO^a	ENSAYO (-) CONTROL = 1.33 - 1.66 = -0.33 (0)																			
Necrosis traumática	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Detritus extraños	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Nº de sitios examinados	Todo el contorno del implante.																			
^a Se utiliza para determinar la valoración irritante mostrada a continuación como la conclusión. Una diferencia negativa se registra como cero.																				

RESULTADOS

Los dos tipos de implantes consiguieron oseointegrarse de forma satisfactoria. Los tejidos respondieron de forma adecuada a la implantación de los dos tipos de implantes. Las características macroscópicas eran similares, en relación a su geometría y diseño roscado, presentando una respuesta biológica semejante lo que se correspondía con el porcentaje de contacto hueso-implante.

Los resultados histológicos del presente estudio demuestran que las muestras de ensayo y control se consideran, desde un punto de vista biológico, como “**no irritantes**”.

2.1.1. Distancia de la interfase implante-tejido a las zonas no afectadas.

Se observa tejido óseo normal en contacto con ambos tipos de implantes. Si en algún caso no se observa contacto es debido a un artefacto en la deshidratación durante el proceso de inclusión.

En los implantes 1L, 3L y 4R se observa una discreta fenestración apical producida durante la colocación de los implantes. No obstante, la herida producida en la cortical fue reparada sin complicaciones observables.

En los implantes control 3R, 6L, 7L y 8L se observa, en algunos lugares cercanos a la rosca, la presencia de fragmentos de hueso producidos durante la colocación de los implantes y que aún no se ha remodelado en su totalidad. Sin embargo, estos no afectan a la integración del implante y se supone que serán reemplazados por hueso neoformado si se hubiera mantenido el estudio más tiempo.

2.1.2. Extensión de la fibrosis y de la inflamación.

Como regla general no se observaron fibrosis ni inflamación rodeando a los implantes que significativamente pudiera afectar a la oseointegración.

2.1.3. Cambios en la morfología del tejido.

No se observan cambios fuera de la normalidad.

2.1.4. Número de células inflamatorias (polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y células multinucleadas.

Ver Tabla 1.

2.1.5. Presencia de necrosis.

No se observa en ninguno de los grupos.

2.1.6. Residuos de material, infiltraciones adiposas, granuloma.

No se observó en ninguno de los grupos.

2.2. HISTOMORFOMETRÍA

El estudio histomorfométrico constituido por los correspondientes análisis cuantitativos de las áreas de contacto hueso-implante (%) de los dos tipos de implantes, control (BoneLevel®) y ensayo (Nanoblast Plus®), se expresa en la Tabla 2.

Tabla 2

Animal	Ensayo	Control
1	53,59	47,62
3	77,12	73,12
4	78,37	69,53
5	71,53	55,78
6	73,54	74,55
7	63,65	67,79
8	71,92	83,46
9	60,77	58,61
10	48,68	67,59
Media ±SD	66,57 ±10,51	66,43 ±10,89

Se realizó un estudio estadístico utilizando una t de Student entre las muestras pareadas y no pareadas, no observándose diferencias significativas entre los dos grupos.

2.2.1 Imágenes histológicas

La histología de los diversas muestras óseas y los correspondientes tipos de implantes a 8 aumentos se muestran en las figuras 1 (ensayo) y 2 (control). Las figuras 3 y 4 muestran los mismos cortes histológicos a 12 aumentos. Las figuras 5 y 6 muestran los mismos cortes a 40 aumentos.

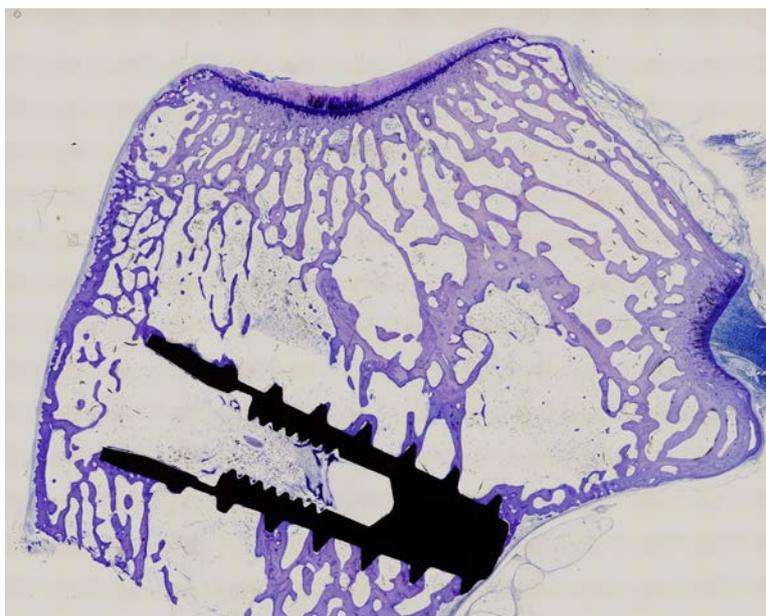


Figura 1.
Implante ensayo. 1L. 8X

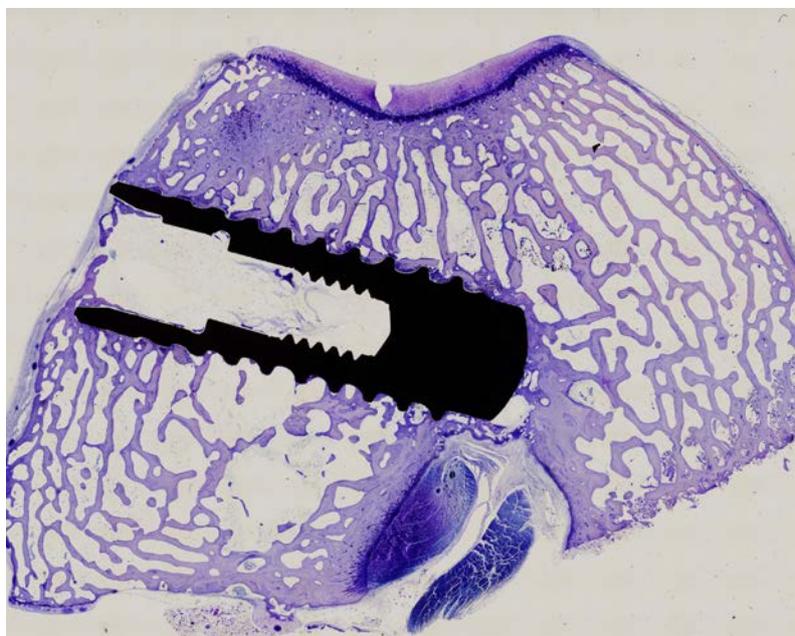


Figura 2.
Implante control. 3R. 8X

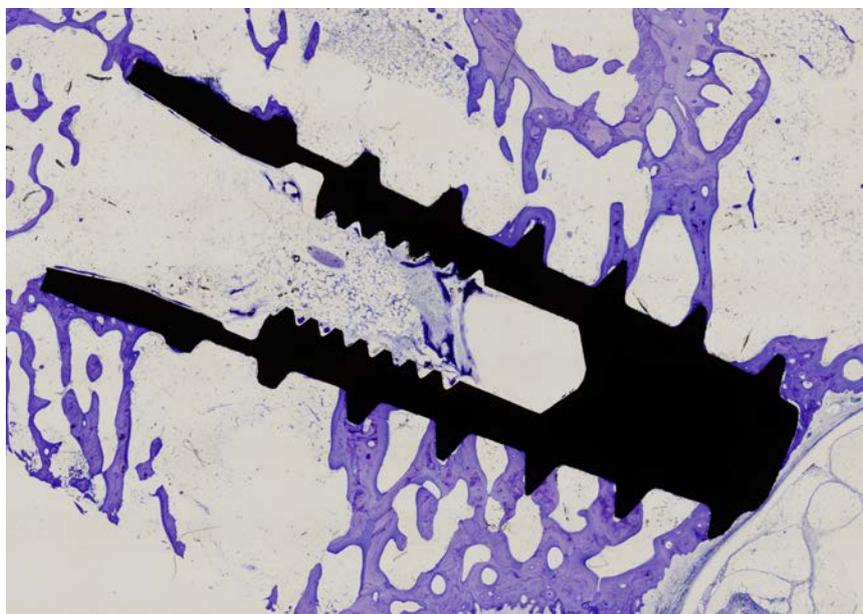


Figura 3.

Implante ensayo. 1L. 12X

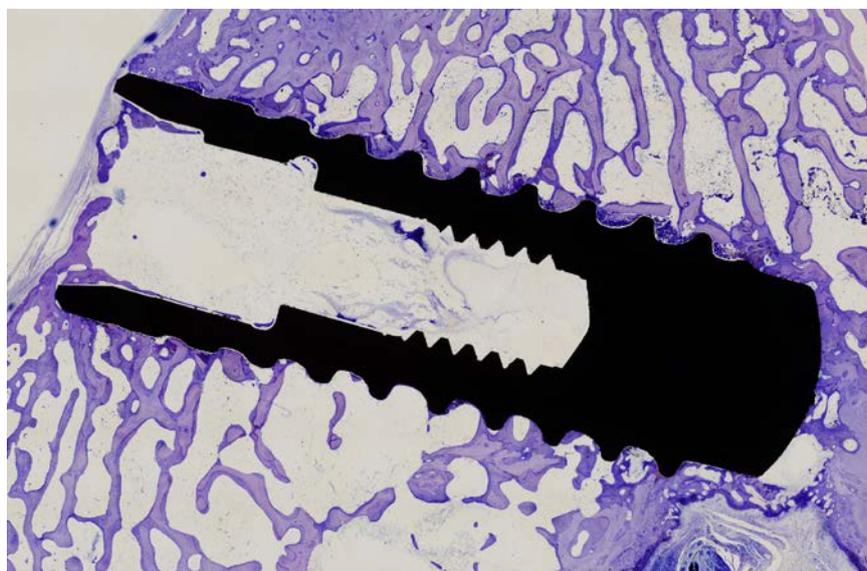


Figura 4.

Implante control. 3R. 12X

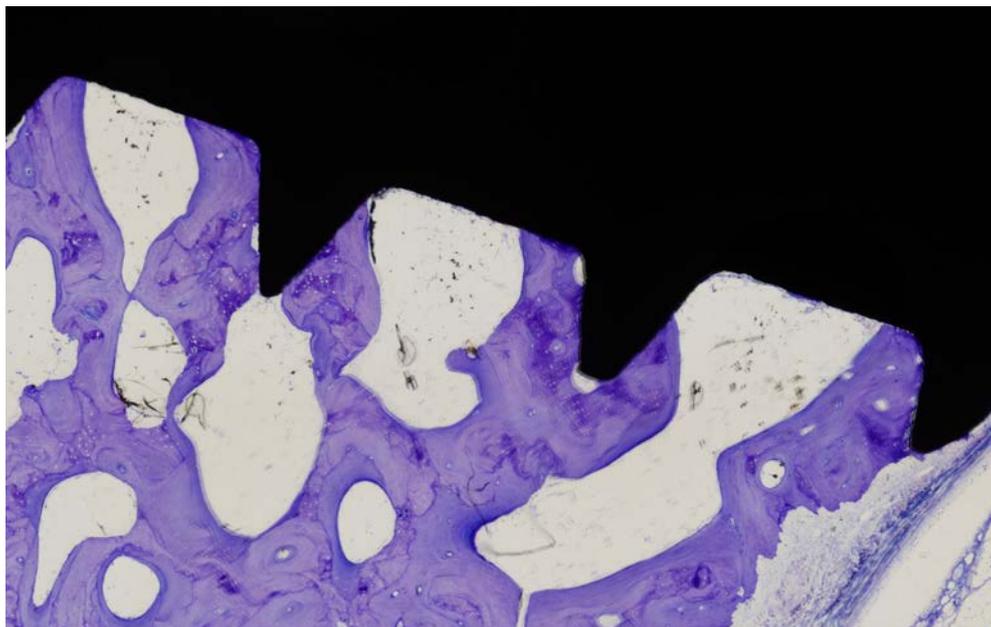


Figura 5.
Implante ensayo. 1L. 40X

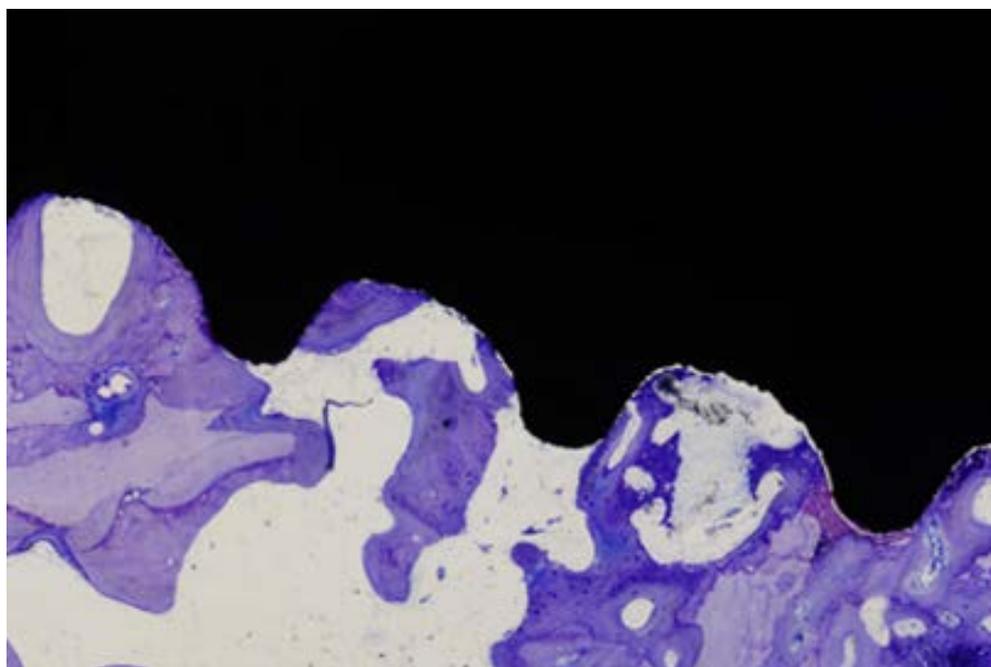


Figura 6.
Implante control. 3R. 40X

DISCUSSION

DISCUSION

El éxito de la oseointegración depende de una serie de factores biológicos, quirúrgicos y prostodóncicos que se integran de forma simultánea y secuencial y que definen la complejidad de la respuesta ósea a los implantes dentales. Entre estos factores críticos más importantes se encuentran los relacionados con la macroestructura y superficie de los implantes 59,69.

Las características macro y microscópicas de los implantes pueden optimizar el contacto hueso-implante durante la fase de cicatrización. El diseño macroscópico favorece la estabilidad primaria e incrementa el ptriemr contacto hueso-implante. Sin embargo, la superficie del implantes establece un contacto microscópico entre el titanio y el tejido óseo. Especialmente la capa superficial de óxido de titanio parece afectar intensamente la interacción de la unión entre la fijación y el tejido óseo 129-130.

Muchos estudios han mostrado que la superficie rugosa comparada con la mecanizada presenta una mejor absorción molecular, incrementa la producción de matriz extracelular y estimula la diferenciación de las células mesenquimales hacia un fenotipo osteoblástico 58,89,97. Las células detectan las variaciones en la superficie geométrica a través de mecanismos de contacto que regulan su expresión fenotípica. Una diferencia de 1 μm puede producir diferentes respuestas relacionadas con su fenotipo específico 131-133.

DISCUSION

Estudios de investigación han demostrado que la superficie de los implantes influyen en las funciones celulares, incluyendo el proceso de la biosíntesis de la matriz ósea y mineralización. Más recientemente, se ha enfocado la investigación hacia la expresión RNA de las células adyacentes a la superficie de los implantes. Estos hallazgos incluyen el incremento de la expresión RNA en la regulación de la proliferación celular, la angiogénesis, la osteoinducción y la osteogénesis 135-136.

La superficie de los implantes dentales es uno de los factores que afectan al ratio y la extensión de la oseointegración. El proceso de oseointegración es ahora conocido por la descripción histológica y celular. La adhesión de un coágulo de fibrina y la población en la superficie del implante de células sanguíneas y mesenquimatosas, conducen a la organización del osteoide y posteriormente la mineralización. La progresión de los cambios de la población celular y la elaboración y modificación de la interfase tejido/implante resulta en hueso formado en contacto directo con la superficie del implante. Precisamente la cantidad de superficie que contacta con el hueso, la velocidad del hueso y la conexión mecánica natural del hueso/implante es influenciada por la naturaleza del implante 137-138.

La superficie del implante está implicada en un complejo proceso de oseointegración. Las primeras investigaciones revelaron la biocompatibilidad de los implantes de titanio, e indicaron varias ventajas prácticas para el titanio sobre otros materiales disponibles. Las investigaciones moleculares han contribuido a definir la respuesta celular del titanio como compatible y eficaz. En general, existe una baja respuesta

DISCUSION

de los signos inflamatorios en las células de los tejidos adyacentes a los implantes lo que sugiere que esto sucede a parte del proceso de oseointegración. Durante los primeros tiempos, la aplicación de la experiencia en implantes endoóseos, el concepto de que los implantes de titanio eran biocompatibles suponía ya un éxito clínico de oseointegración. Posteriormente, los experimentos con la topografía de la superficie han impulsado nuevas consideraciones en las mejoras de la formación del hueso en la superficie del implante 139-142.

Esta mejoría parece estar ligada, según diversos estudios experimentales a la existencia en la superficie del implante de microrrugosidades favorecedoras de la adhesión celular, dando lugar a una mayor diferenciación y expresión de los osteoblastos. Este efecto tiene como consecuencia una rápida regeneración y una mayor calidad del tejido óseo 141-142.

La rugosidad y morfología superficial de los implantes representan un tema muy controvertido y necesita ser claramente definido. En este sentido, es necesario la realización de estudios experimentales que clarifiquen el papel y la importancia de cada uno de ellos en el éxito del tratamiento implantológico. Los estudios experimentales *in vitro e in vivo* permiten una mejor comprensión de los fenómenos de la oseointegración, desde una perspectiva molecular e histológica, que hacen posible su aplicación posterior en la clínica implantológica 121-122,36-137.

La investigación experimental *in vivo* ha utilizado a diversos animales de experimentación (ej. perros, cerdos, conejos, ratas) para la evaluación de

DISCUSION

los materiales relacionados con los implantes dentales. Los conejos presentan algunas ventajas para ser utilizados como modelo animal para testar las superficies de implantes. En el presente estudio de investigación doctoral se han utilizado como animal de experimentación los conejos blancos de raza Nueva Zelanda que ha sido referidos en muchos estudios histológicos e histomorfométricos relacionados con la implantología oral 143-148.

Un estudio ha demostrado la importancia de las propiedades físicas y químicas de la superficie de implantes para su integración en el tejido óseo vivo de los conejos Nueva Zelanda ⁷². En este trabajo se compararon tres tipos de superficies (mecanizada, anodizada y SLA) que fueron preparadas para su implantación en el fémur de los animales. Todas las superficies se oseointegraron, aunque no hubo diferencias significativas entre ellas con respecto al grado de oseointegración ⁷².

Un estudio analiza la influencia de la superficie de implante en 4 tipos de superficies, (arenada, grabada con ácidos recubierta de hidroxiapatita, grabada con ácidos y arenada+grabada) en tibia de conejos ¹⁴⁹. Los investigadores encuentran una clara tendencia a mejores resultados en la arenada+grabada y en la recubierta por hidroxiapatita, aunque sin diferencias significativas. Los implantes estaban en contacto predominantemente con el hueso cortical a lo largo de las estrías cervicales, y con la médula ósea en el resto del cuerpo de los implantes. Se describió una demacración entre el hueso neoformado y el hueso primitivo ¹⁴⁹.

DISCUSION

Un estudio similar investiga los efectos de las modificaciones de las superficies en respuestas óseas *in vivo* para comparar superficies arenadas hidrofílicas, arenadas, arenadas+grabadas, SLA y anodizadas ¹⁵⁰. Los resultados sugieren que la superficie SLA hidrofílica presentaba una mayor afinidad por el tejido óseo que la anodizada durante el proceso temprano de cicatrización. De hecho, el estudio describe un mayor contacto de coágulos sanguíneos con la superficie SLA ¹⁵⁰.

Un estudio analiza la estabilidad y la oseointegración de superficies tratadas en el fémur de conejos Nueva Zelanda. Los implantes fueron arenados y grabados y otros fueron recubiertos con fosfato cálcico y otras sustancias. A las 4 semanas los animales se sacrificaron. La estabilidad fué medida por frecuencia de resonancia y se realizó un estudio histomorfométrico. No hubo diferencias en la estabilidad de los implantes, aunque se incrementaron a las 4 semanas. Los implantes recubiertos con fosfato cálcico presentaron un mayor crecimiento óseo ¹⁵¹.

La localización más frecuente en este animal de experimentación para la inserción de los implantes es la tibia; sin embargo, el fémur es la segunda localización elegida, como se ha realizado en el presente estudio. Actualmente, el conejo blanco Nueva Zelanda sigue siendo un animal de experimentación utilizado para estudiar la respuesta ósea a la inserción de implantes, especialmente relacionada con la superficie, como demuestran algunos estudios experimentales ^{72,149-150}.

Diversos estudios experimentales realizados en conejos han valorado el grado de oseointegración de superficies arenadas y grabadas tipo SLA,

DISCUSION

aunque también con ciertas modificaciones (el grado humectabilidad, introducción en soluciones salinas, nanoporosidad), con el objetivo de identificar aquellas características físicas y/o químicas en la superficie de los implantes que puedan mejorar el grado de oseointegración 152-155.

Implantes con superficie SLA fueron utilizados en conejos Nueva Zelanda para valorar la osteogénesis del hueso en contacto con la superficie del implante. Una modalidad de superficie SLA fue tratada para incrementar el grado de hidrofiliidad. Los implantes fueron insertados en la tibia. Se realizó la determinación del contacto hueso-implante y de la expresión inmunohistoquímica de la proteína morfogenética BMP-2. Los implantes presentaron una buena formación de hueso en su superficie 152.

Los implantes con superficie SLA fueron comparados con implantes con superficie arenada con hidroxapatita del mismo tamaño y diseño en la tibia de conejos. 4 semanas después de la inserción se midió la oseointegración de los implantes mediante un torque digital de remoción. La rugosidad de los implantes fue evaluado mediante un microscopio electrónico de barrido. Ambos grupos de implantes presentaron una porosidad regular sin diferencias significativas en el nivel del torque lo que indica un mismo nivel de oseointegración 153.

Dos superficies SLA fueron investigadas para valorar su oseointegración. Una convencional y otra mantenida en una solución isotónica de cloruro sódico. El contacto hueso-implante fue evaluado a las 14 y 28 días después de su inserción en la tibia de conejos. A los 14 días el grado de oseointegración de ambas superficies fue similar. A los 28 días la

DISCUSION

superficie SLA humedificada presentó un porcentaje de contacto hueso implante 1,5 veces superior, lo que sugiere una oseointegración acelerada con esta superficie 154.

El objetivo de un trabajo de investigación fue valorar la estabilidad de la oseointegración con implantes con diferentes grado de humectabilidad en la superficie mediante frecuencia de resonancia y un análisis histomorfométrico después de 2 y 4 semanas en la tibia de conejos. La frecuencia de resonancia se realizó inmediatamente y después del sacrificio. Solamente hubo diferencias significativas con respecto a la frecuencia de resonancia a las 4 semanas, que presentó valores más elevados ($65,0 \pm 5,7$ N/cm) que al inicio de la investigación ($51,9 \pm 7,1$ N/cm) 155.

Los resultados histológicos e histomorfométricos del presente estudio de investigación doctoral confirman, a pesar de la muerte de un animal, la elección de los conejos Nueva Zelanda como animales de experimentación en implantología oral para evaluar el grado de oseointegración. En líneas generales no se demostraron reacciones inflamatorias o de necrosis en el tejido óseo que pudieran haber invalidado el estudio.

Macroscópicamente la mayoría de los especímenes del estudio presentaban una anatomía normal, aunque en dos de las extremidades se observaron signos de artritis (4L y 8R) con alteraciones degenerativas del cartílago articular e inestabilidad. Histológicamente no se observaron en estos casos lesiones óseas.

DISCUSION

Los dos tipos de implantes consiguieron oseointegrarse de forma satisfactoria. Los tejidos respondieron de forma adecuada a la implantación de los dos tipos de implantes. Las características macroscópicas eran similares, en relación a su geometría y diseño roscado, presentando una respuesta biológica semejante lo que se correspondía con el porcentaje de contacto hueso-implante (ver imágenes en el apartado de Resultados).

En los implantes 1L, 3L y 4R se observaron una discreta fenestración apical producida durante la colocación de los implantes. No obstante, la herida producida en la cortical fue reparada sin complicaciones observables.

En los implantes control 3R, 6L, 7L y 8L se observaron, en algunos lugares cercanos a la rosca, la presencia de fragmentos de hueso producidos durante la colocación de los implantes y que aún no se ha remodelado en su totalidad. Sin embargo, estos no afectan a la integración del implante y se supone que serán reemplazados por hueso neoformado si se hubiera mantenido el estudio más tiempo.

En el presente estudio doctoral se han utilizado implantes con un diseño macroscópico cónico que favorece la técnica quirúrgica implantológica por su capacidad autorroscante 35-36. Son implantes roscados en forma de raíz, que consiguen una buena estabilidad primaria con el hueso y que han demostrado unos excelentes resultados experimentales y clínicos (Ver figuras de los Resultados) 64-67,125-126.

DISCUSION

De hecho, como demuestran los resultados del presente estudio de investigación doctoral, los implantes se insertaron de forma adecuada en el fémur de los animales de experimentación con un buen anclaje y consiguieron la integración con el tejido óseo con una favorable respuesta biológica (Tabla 1 de los Resultados).

A nivel microscópico, los hallazgos fueron muy favorables. De hecho, no existieron casi alteraciones morfológicas en el tejido óseo y la histomorfometría demostró un excelente contacto hueso-implante entre la superficie de los implantes y el tejido óseo de los animales (Tabla 2 de Resultados). El porcentaje hueso-implante (BIC) medio fué de 66,57% \pm 10,51% en el grupo de implantes con superficie de ensayo Nanoblast Plus ® con un rango de 48,68% y 78,37%. En los implantes con superficie control SLA ® el porcentaje de contacto hueso-implante medio fué 66,43% \pm 10,89% con un rango entre 47,62% y 83,46%.

La superficie de los implantes dentales constituye el puente de unión con el tejido óseo del huésped y hace posible el fenómeno biológico de la oseointegración. La oseointegración es una compleja secuencia de sucesos biológicos, como la proliferación celular, la inducción de los genes relacionados con la maduración y organización del hueso y finalmente con la fase de mineralización de la matriz 134-139.

Diferentes tratamientos de la superficie de titanio pueden modificar las propiedades de la microestructura del implante y favorecer la afinidad por el proceso de formación ósea. Las propiedades de la morfología de la

DISCUSION

superficie juegan un papel crítico en la absorción de moléculas, la adhesión celular y la maduración de las células osteoblásticas 22,24,69,121-122.

La superficie Nanoblast Plus ® de los implantes IPX ® de Galimplant de los implantes utilizados como superficie de ensayo, presenta una superficie similar, moderadamente rugosa, con un valor S_a (rugosidad media sobre una superficie) de $1,7 \mu\text{m}$ obtenida también por arenado y grabado. La superficie presenta también una capa de óxido que proporciona una mejor resistencia a la corrosión 156.

La superficie SLA ® de los implantes BoneLevel ® de Strauman utilizados como superficie control, presenta una superficie moderadamente rugosa de acuerdo con el valor de S_a (rugosidad media sobre una superficie) de $2,5 \mu\text{m}$. Es una superficie obtenida por arenado y grabado ácido 157.

La morfología del implante tiene un papel crucial en el contacto hueso-implante y puede favorecer el proceso de la oseointegración. Para mejorar la estabilidad del implante se han realizado diferentes modificaciones que pretenden mejorar las propiedades de los implantes de titanio. Estas modificaciones de la superficie de los implantes pueden mejorar la interacción hueso-implante, sin embargo, no está claro la explicación de los mecanismos de mejora 158.

En este sentido, un mecanismo morfológico o químico como la rugosidad de la superficie de los implantes puede crear modificaciones en la química de la superficie. El recubrimiento con diferentes sustancias (ej.

DISCUSION

óxido de titanio, hidroxiapatita, fosfato cálcico) o la sustracción de la superficie con arenado de alúmina y/o grabado con ácidos han sido tratamientos frecuente para incrementar la rugosidad de la superficie 158.

La imposibilidad por razones éticas de realizar la mayoría de los estudios sobre los mecanismos biológicos de la oseointegración en los seres humanos, impulsó la experimentación animal. Desde los estudios clásicos de la escuela sueca con implantes de superficie mecanizada y técnica sumergida y suiza con superficie con plasma de titanio y técnica no sumergida, la contribución de los ensayos realizados en animales ha sido fundamental para el desarrollo de la implantología actual 159.

Son muchos los trabajos que evalúan la oseointegración mediante estudios histológicos e histomorfométricos en experimentación animal. De esta forma, se ha podido determinar la cuantificación y el nivel de calidad del contacto que consigue la superficie del implante con el hueso receptor a través del tiempo, mediante el uso de diferentes técnicas de tratamiento de las imágenes de los cortes y escalonando el sacrificio de los animales de experimentación 159.

Como ya se ha descrito en el trabajo de investigación doctoral (ver apartado de Material y Métodos), los métodos de cuantificación utilizados normalmente son el análisis histomorfométrico y el porcentaje de contacto hueso-implante (BIC) ya sea a partir de observaciones hechas en el microscopio óptico como en el microscopio electrónico de barrido (el procesado de las muestras es distinto según el método utilizado para observarlas) 159.

DISCUSION

Dentro del análisis histomorfométrico, se han ido desarrollando parámetros como la cuantificación del número de osteoblastos/osteocitos, la distribución de otros tipos de células (fibroblastos, osteoclastos y macrófagos), la distribución y orientación de las fibras colágenas, así como el grado de madurez y calcificación, para de esta forma cualificar la oseointegración en función del tiempo y comparar diferentes implantes con un mayor grado de precisión biológica 159.

La oseointegración de los implantes dentales de titanio depende de un número importante de variables, que son resultados de varios parámetros que no están estandarizados en los sistemas actuales de evaluación. De esta forma, muchas variables determinan la frecuencia y extensión de la oseointegración en diferentes tiempos en varias especies. Estos factores necesitan ser identificados y clarificados por su significación en la velocidad y extensión de la oseointegración. Se reconoce que los mecanismos tempranos de la oseointegración son el doble de efectivo que en los seres humanos. Sin embargo, no está aceptado de forma unánime la metodología para valorar la oseointegración y comparar los diversos estudios 159.

El presente estudio doctoral valora el contacto hueso implante en animales de experimentación como son los conejos Nueva Zelanda. Esta unión hueso-implante depende de determinadas variables, como el modelo animal, la geometría y superficie de los implantes, la preparación del lecho implantario, la morfología del hueso y la osteotomía que juegan importantes papeles.

DISCUSION

El estudio de investigación ha abordado el tema de la unión hueso-implante desde un punto de vista de la superficie de los implantes. En este sentido, se han utilizado las superficies más frecuentes actualmente en la investigación experimental y en la clínica implantológica, las superficies tratadas o rugosas con arenado y grabado ácido 61-66,125-126.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA. Desde un punto de vista macroscópico, la mayoría de las muestras ensayadas presentaron una anatomía normal con una favorable respuesta ósea alrededor de los implantes ensayados.

SEGUNDA. Las superficies ensayadas demostraron su biocompatibilidad y presentaron un grado favorable de oseointegración.

TERCERA. El estudio histológico e histomorfométrico demostraron una unión directa entre la superficie de los implantes y el hueso del huésped animal.

CUARTA. El proceso de arenado con alúmina y grabado con ácidos favorece la oseointegración consiguiendo un contacto hueso-implante elevado.

QUINTA. El conejo blanco Nueva Zelanda constituye un modelo animal muy adecuado para valorar el grado de oseointegración de las superficies de los implantes.

SEXTA. Los estudios experimentales en animales son importantes para el conocimiento de los mecanismos biológicos de la oseointegración.

SEPTIMA. La investigación en la superficie de los implantes dentales constituye un aspecto fundamental para el desarrollo de la implantología actual.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Worthington P, Lang BR, Rubenstein JE. Osseointegration in dentistry. An overview. 2ª ed. Chicago: Quintessence. 2003.
2. Velasco E, Pato J, Segura JJ, Medel R, Poyato M, Lorrio JM. La investigación experimental y la experiencia clínica de las superficies de los implantes dentales. I. *Dentum* 2009; 9: 101-107.
3. Velasco E, Pato J, Segura JJ, Medel R, Poyato M, Lorrio JM. La investigación experimental y la experiencia clínica de las superficies de los implantes dentales. II. *Dentum* 2009; 9: 108-113.
4. Steinemann S. The properties of titanium. En: Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G. *Oral implantology*. 2ª. Ed. Nueva York: Thieme. 1996. pag: 37-58
5. Kasemo B, Lausmaa J. Selección del metal y características de la superficie. En: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. *Prótesis tejido-integradas. La oseointegración en la odontología clínica*. Barcelona: Quintessence. 1999. pag: 99-116.
6. Sykaras N, Iacopino M, Marker VA, Triplett RG, Woody RD. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 675-690.
7. Piattelli A, Misch C, Pontes E, Iezzi G, Scarano A, Degidi M. Dental implant surfaces. A review. En: Misch C. *Contemporary Implant Dentistry*. 3ª Ed. San Luis: Mosby Elsevier. 2008. pag: 599-620.
8. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 155-170.
9. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces : Part 1. Review focusing on topographic and chemical property surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004 ; 17: 536-543.
10. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces : Part 2. Review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004 ; 17: 544-564.
11. Branemark PI. Introducción a la oseointegración. En: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. *Prótesis tejido-integradas. La oseointegración en la odontología clínica*. Barcelona: Quintessence. 1999. pag: 11-43.
12. Branemark PI, Breine U, Adell R, Hanson BO, Lindstrom J, Olsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969; 3: 81 - 110.

BIBLIOGRAFIA

13. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen J et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11 (suppl. 16): 1 - 132.
14. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surgery* 1981; 10: 387 - 416.
15. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral MaxilloFac Implants* 1990; 5: 347 - 359.
16. Attard NJ, Zarb GA. Long-term treatment outcomes in edentulous patients with implant-fixed prostheses: The Toronto study. *In J Prosthodont* 2004; 17: 417-424.
17. Ekelund JA, Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Implant treatment in the edentulous mandible: a prospective study on Branemark system implants over more than 20 years. *Int J Prosthodont* 2003; 16: 602-608.
18. Astrand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Impl Dent Relat Res* 2008; 10: 207-217.
19. Branemark PI, Svensson B, van Steenberghe D. Ten-year survival rates of fixed prostheses on four or six implants ad modum Branemark in full edentulism. *Clin Oral Impl Res* 1995; 6:227-231.
20. Jemt T, Stenport V. Implant treatment with fixed prostheses in the edentulous maxilla. Part 1 : Implants and biologic response in two patients cohorts restored between 1986 and 1987 and 15 years later. *Int J Prosthodont* 2011 ;24 :345-355.
21. Jemt T, Stenport V. Implant treatment with fixed prostheses in the edentulous maxilla. Part 2: prosthetic technique and clinical maintenance in two patient cohorts restored between 1986 and 1987 and 15 years later. *Int J Prosthodont* 2011; 24:356-362.
22. Kasemo B, Gold J. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res* 1999; 13: 8-20.
23. Cochran DL. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J Periodontol* 1999; 70: 1523-1539.
24. Buser D. Effects of various titanium surfaces configurations on osseointegration and clinical implant stability. En: Lang NP, Karring T,

BIBLIOGRAFIA

- Lindhe J (eds.). Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Berlin: Quintessence. 1999. pag: 88-100.
25. Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontol 2000* 2006; 41: 136-156.
 26. Moradian-Oldak J, Wen HB, Schneider GB, Stanford CM. Tissue engineering strategies for the future generation of dental implants. *Periodontol 2000* 2006; 41:157-176.
 27. Leimola-Virtanen R, Peltola J, Oksala E, Helenius H, Happonen RP. ITI Titanium plasma-sprayed screw implants in the treatment of edentulous mandibles. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995, 10: 373 - 378.
 28. Babbush CA, Kent JN, Misiek DJ. Titanium plasma-sprayed (TPS) screw implants for the reconstruction of the edentulous mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1986, 44: 274 - 282.
 29. Buser D, Mericske-Stern RD, Bernard JP, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Impl Res* 1997; 8: 161-172.
 30. Velasco E, Martinez-Sahuquillo A, Machuca G, Bullón P. La valoración clínica y el seguimiento de los implantes no sumergidos ITI-Bonefit. *RCOE* 1998; 3: 211-216.
 31. Xie J, Baumann MJ, McCabe LR. Osteoblasts respond to hydroxyapatite surfaces with immediate changes in gene expression. *J Biomed Mater Res* 2004; 71: 108-117.
 32. Jansen JA, Hulshoff JEG, Wolke JGC. Calcium phosphate (Ca-P) ceramic surface coatings and their significance. En: Lang NP, Karring T, Lindhe J (eds.). Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Berlin: Quintessence. 1999. pag: 73-87.
 33. Lacefield WR. Materials characteristics of uncoated/ceramic-coated implant materials. *Adv Dent Res* 1999; 13: 21-26.
 34. Meyle J. Cell adhesion and spreading on different implant surfaces. En: Lang NP, Karring T, Lindhe J (eds.). Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Berlin: Quintessence. 1999. pag: 55-72.
 35. Velasco-Ortega E, Alfonso-Rodríguez CA, Monsalve-Guil L, España-López A, Jiménez-Guerra A, Garzón I, Alaminos M, Gil FJ. Relevant aspects in the surface properties in titanium dental implants for the cellular viability. *Mater Sci Eng C* 2016; 64: 1–10.

BIBLIOGRAFIA

36. Velasco E, Monsalve-Guil L, Jiménez A, Ortiz I, Moreno-Muñoz J, Nuñez-Marquez E, Pegueroles M, Pérez RA, Gil FJ. Importance of the roughness and residual stresses of dental implants on fatigue and osseointegration behavior. *In vivo* study in rabbits. *J Oral Impl* 2016; 42: 469-476.
37. Conserva E, Menini M, Ravera G, Pera P. The role of surface implant treatments on the biological behavior of SaOS-2 osteoblast-like cells. An *in vitro* comparative study. *Clin Oral Impl Res* 2013; 24: 880–889.
38. Wennerberg A, Hallgren C, Johansson C, Darelli S. A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. *Clin Oral Impl Res* 1998; 9: 11-19.
39. Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Kroll JJ. A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implant with three different surface topographies. *Clin Oral Impl Res* 1995; 6: 24-30.
40. Gotfredsen K, Holm B. Implant-supported mandibular overdentures retained with ball or bar attachments: a randomised prospective study 5-year study. *Int J Prosthodont* 2000; 13: 125-130.
41. Yi Sw, Ericsson I, Kim CK, Carlsson GE, Nilner K. Implant-supported fixed prostheses for the rehabilitation of periodontally compromised dentitions. A 3-year prospective clinical study. *Clini Implant Dent Res* 2001; 3: 125-134.
42. Velasco E, Pato J, Lorrio JM, Cruz JM, Poyato M. El tratamiento con implantes dentales postextracción. *Av Perio Impl Oral* 2007; 19 (Supl.): 35-42.
43. Velasco E, García A, Pato J, Cruz JM, Lorrio JM. El tratamiento con implantes en pacientes edéntulos totales mandibulares mediante rehabilitación fija. *Av Perio Impl Oral* 2007; 19: 151-159.
44. Velasco E, Pérez O, Pato J, Lorrio JM, Cruz JM. La expansión ósea en la implantología oral. *Av Perio Impl Oral* 2008; 20: 95-101.
45. Zhang F, Zhang CF, Yin MN, Ren LF, Lin HS, Shi GS. Effect of heat treatment on H₂O₂/HCl etched pure titanium dental implant: An *in vitro* study *Med Sci Monit* 2012; 18: 265-272.
46. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Impl Res* 1997; 8: 442-447.
47. Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J. Bone and soft tissue integration to titanium implants with different surface topography: an experimental study in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 323-332.

BIBLIOGRAFIA

48. Pontes AEF, de Toledo CT, Garcia VG, Ribeiro FS, Sakakura CE. Torque analysis of a triple acid-etched titanium implant surface. *Sci World J* 2015; ID 819879.
49. De Leonardis D, Garg AK, Pecora GE. Osseointegration of rough acid-etched titanium implants: 5-year follow-up of 100 Minimatic implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 14: 384-391.
50. Testori T, Wiseman L, Woolfe S, Porter SS. A prospective multicenter clinical study of the Osseotite implant: four-year interim report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 193-200.
51. Peñarrocha M, Carrillo C, Boronat A, Martí E. Early loading of 642 Defcon implants: 1-year follow-up. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2317-2320.
52. Velasco E, Pérez O, Medel R, Segura JJ, Torres R. La carga precoz de los implantes no sumergidos con superficie grabada con ácidos en sobredentaduras mandibulares. *Arch Odontoestomatol* 2003; 19: 308-16.
53. Velasco E, Pérez O, Medel R, Segura JJ, Torres R. La carga precoz de los implantes unitarios con superficie grabada con ácidos. *Arch Odontoestomatol* 2004; 20: 239-247.
54. Velasco E, Medel R, Linares D, Monsalve L, Velasco C. Los implantes de titanio con superficie grabada con ácidos. Un seguimiento clínico de 2 años. *Av Perio Impl Oral* 2004; 16: 179-186.
55. Testori T, Meltzer A, del Fabbro M, Zuffetti F, Troyano M, Francetti L, Weinstein RL. Immediate occlusal loading of Osseotite implants in the lower edentulous jaw. A multicenter prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2004; 15: 278-284.
56. Ibañez JC, Tahhan MJ, Zamar JA, Menendez AB, Juaneda AM, Zamar NJ, Monqaut JL. Immediate occlusal loading of double acid-etched surface titanium implants in 41 consecutive full-arch cases in the mandible and maxilla: 6-to 74 –months results. *J Periodontol* 2005; 76: 1972-81.
57. Orsini G, Assenza B, Scarano A, Piattelli M, Piattelli A. Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15: 779-784.
58. Ramaglia L, Postiglione L, di Spigna G, Capece G, Salzano S, Rossi G. Sandblasted-acid-etched titanium surface influences *in vitro* the biological behavior of SaOS-2 human osteoblast-like cells. *Dent Mater J* 2011;30:183–192.

BIBLIOGRAFIA

59. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP. Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998 ; 13. 611-619.
60. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 2004; 83: 529-533.
61. Orsini E, Salgarello S, Martini D, Bacchelli B, Quaranta M, Pisoni L, Bellei E, Joechler M, Ottani V. Early healing events around titanium implant devices with different surface microtopography: a pilot study in an *in vivo* rabbit model. *Sci World J* 2012; ID 349842.
62. Lee HJ, Yang IH, Kim SK, Yeo IS, Kwon TK. *In vivo* comparison between the effects of chemically modified hydrophilic and anodically oxidized titanium surfaces on initial bone healing. *J Periodontal Implant Sci* 2015; 45:94-100.
63. Cochran DL, Buser D, Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor T, Bernard JP et al. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acidetched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin Oral Impl Res* 2002; 12 : 144-153.
64. Bornstein MM, Lussi A, Schmid B, Belser U, Buser D. Early loading of nonsubmerged titanium implants with a sand-blasted and acid-etched (SLA) surface: 3-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003 ; 18. 659-666.
65. Stricker A, Voss PJ, Gutwald R, Schramm A, Schmelzeisen R. Maxillary sinus floor augmentation with autogenous bone grafts to enable placement of SLA surfaced implants. Preliminary results after 15-40 months. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14: 207-212.
66. Nedir R, Bischof M, Vazquez L, Szmukler-Moncler S, Bernard JP. Osteotome sinus floor elevation without grafting material: a 1-year prospective pilot study with ITI implants. *Clin Oral Impl Res* 2006; 17: 679-686.
67. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard JP, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical resonance-frequency analysis study with sandblasted-and-etched ITI implants. *Clin Oral Impl Res* 2004; 15: 529-539.
68. Kim HK, Lee EY, Kim JJ. Five-year retrospective radiographic follow-up study of dental implants with sandblasting with large grit, and acid etching-treated surfaces. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2015; 41:317-321.

BIBLIOGRAFIA

69. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007; 23, 844–854.
70. Albrektsson T, Johansson C, Lundgren AK, Sul Y, Gottlow J. Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis. *Appl Osseointegration Res* 2000; 1:21–24.
71. Mishra SK, Kumar MA, Chowdhary R. Anodized dental implant surface. *A Indian J Dent Res* 2017; 28:76-99.
72. Salou L, Hoornaert A, Louarn G, Layrolle P. Enhanced osseointegration of titanium implants with nanostructured surfaces: An experimental study in rabbits. *Acta Biomaterialia* 2015; 11:494–502.
73. De Bruyn H, Atashkadeh M, Cosyn J, van de Velde T. Clinical outcome and bone preservation of single TiUnit implants installed with flapless or flap surgery. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011;13: 175–183.
74. Turkyilmaz I, Avci M, Kuran S, Ozbek EN. A 4-year prospective clinical and radiographical study of maxillary dental implants supporting single-tooth crowns using early and delayed loading protocols. *Clin Implant Dent Relat Res* 2007; 9:222–227.
75. De Rouck T, Collys K, Cosyn J. Immediate single-tooth implants in the anterior maxilla: a 1-year case cohort study on hard and soft tissue response. *J Clin Periodontol* 2008; 35:649–657.
76. Park CY, Kim SG, Kim MD, Eom TG, Yoon JH, Ahn SG. Surface properties of endosseous dental implant after NdYAG and CO₂ Laser treatment at various energies. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1522-1527.
77. Romanos G, Crespi R, Barone A, Covani U. Osteoblast attachment on titanium disks after laser irradiation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 232-236.
78. Heinrich A, Dengler K, Koerner T, Haczek C, Deppe H, Strizker B. Laser-modified titanium implants for improved cell adhesion. *Lasers Med Sci* 2008; 23: 55-58.
79. Hallgren C, Reimers H, Chakaro D et al. An *in vivo* study of bone response to implants topographically modified by laser micromachining. *Biomaterials* 2003; 24: 701-710.
80. Weiner S, Simon J, Ehrenberg DS, Zweig B, Ricci JL. The effects of laser microtextured collars upon crestal bone levels of dental implants. *Implant Dent* 2008; 17: 217-228.

BIBLIOGRAFIA

- 81.Elkarargy A, Omran M, Abdelhamid A, Sallom M. Osseointegration assessment Of nano Laser-engraved implant surface treatment versus porous implant prepared by Laser sintering of titanium powder. *Life Sci J* 2013;10:2201-2211.
- 82.Iezzi G, Pecora G, Scarano A, Perrotti V, Piatelli A. Histologic evaluation of 3 retrieved immediately loaded implants after a 4-month period. *Implant Dent* 2006; 15: 305-312.
- 83.Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. *J Prosthet dent* 1993; 69: 599-604.
- 84.Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol* 2004; 75: 1262-1268.
- 85.Oliva J, Oliva X, Oliva JD. One-year follow-up of first consecutive 100 zirconia dental implants in humans: a comparison of 2 different rough surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 430-435.
- 86.Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontol 2000* 2006; 41: 136-156.
- 87.Moradian-Oldak J, Wen HB, Schneider GB, Stanford CM. Tissue engineering strategies for the future generation of dental implants. *Periodontol 2000* 2006; 41:157-176.
- 88.Ellingsen JE. On the properties of surfaced-modified titanium. En: Davies JE (ed.). *Bone engineering*. Toronto : Em Squared 2000. pag: 183-189.
- 89.Isa ZM, Scheneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford CM. Effects of fluoride-modified titanium surface on osteoblast proliferation and gene expression. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 203-211.
- 90.Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmen A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19: 659-666.
- 91.Berglundh T, Abrahamsson I, Albouy JP, Lindhe J. Bone healing at implants with a fluoride-modified surface : an experimental study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 147-152.
- 92.Oxby G, Lindquist J, Nilsson P. Early loading of Astra Tech OsseoSpeed implants placed in thin alveolar ridges and fresh extraction sockets. *App Osseointegration Res* 2006; 5: 68-72.
- 93.Stanford C, Johnson G, Fakhry A, Gartton D, Melloning J, Wagner W. Outcomes of a fluoride modified implant one year after loading in the

BIBLIOGRAFIA

- posterior maxilla when placed with the osteotome surgical technique. *App Osseointegration Res* 2006; 5: 50-55.
94. Donati M, La Scala V, Billi M, Di Dino B, Torrisi P, Berglundh T. Immediate functional loading of implants in single tooth replacement: a prospective clinical multicenter study. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19: 740-748.
 95. Rupp F, Schleideler L, Olshanska M, de Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2006; 76: 323-334.
 96. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, Boyan BD. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A* 2005; 74: 49-58.
 97. Rausch-Fan X, Qu Z, Wieland M, Matejka M, Schedle A. Differentiation and cytokine synthesis of human alveolar osteoblasts compared with osteoblast-like cell (MG-63) in response to titanium surfaces. *Dental Mater* 2008; 24: 102-110.
 98. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin Oral Impl Res* 2013; 24: 203–209
 99. Schwarz F, Hertel M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 2007; 18: 481-488.
 100. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, Toutenburg H, Cochran DL. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface : a randomized pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 755-760.
 101. Ganeles J, Zöllner A, Jackowski J, ten Bruggenkate C, Beagle J, Guerra F. Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface (SLActive) in the posterior mandible and maxilla: 1-year results from a prospective multicenter study. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19: 1119-1128.
 102. Anitua E. Plasma rich in growth factors : preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999, 14 : 529-535.

BIBLIOGRAFIA

103. Anitua E. Expansión de crestas con osteotomos: estado actual. Utilización del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Rev Esp Cirur Oral Maxilofac* 2001; 23: 1-5.
104. Plachokova AS, Nikolidadis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NHJ. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19: 539-545.
105. Anitua E. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implant* 2006; 32: 72-76.
106. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andia I. Clinical outcome of immediately loaded dental implants bioactivated with plasma rich in growth factors: a 5-year retrospective study. *J Periodontol* 2008; 79: 1168-1176.
107. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Ardanza B, Andía I. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 724-732.
108. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Tripplet G, Lazaro E, Lilly LC, Alder M, Nummikoski P. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997; 17: 11-25.
109. Hanisch O, Tatakis DN, Boskovic MM, Rohrer MD, Wikesjo UM. Bone formation and reosseointegration in periimplantitis defects following surgical implantation of rhBMP-2. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997 ; 12: 604-610.
110. Becker J, Kirsch A, Schwarz F, Chatzinikolaidou M, Rothamel D, Lekovic V, Jennisen HP. Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs. *Clin Oral Invest* 2006; 10: 217-224.
111. Moriyama Y, Ayukama Y, Ogino Y, Astuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19: 600-605.
112. Cutando A, Gómez G, Arana C, Acuña D, Reiter RJ. Melatonin: potential functions in the oral cavity. *J Periodontol* 2007; 78: 1094-1102.
113. Gómez G, Cutando A, Arana C, Galindo P, Bolaños J, Acuña D, Wang HL. Melatonin expresión in periodontal disease. *J Periodontal Res* 2007; 42: 536-540.
114. Cutando A, Gómez G, Arana C, Muñoz F, López M, Stephenson J, Reiter RJ. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *J Pineal Res* 2008; 45:174-179.

BIBLIOGRAFIA

115. Okazaki Y, Doi K, Oki Y, Kobatake R, Abe Y, Tsuga K. Enhanced osseointegration of a modified titanium implant with bound phosphothreonine: A preliminary *in vivo* study. *J Funct Biomater* 2017; 8:16.
116. Chang YC, Ho KN, Feng SW, Huang HM, Chang CH, Lin CT et al. Fibronectin-grafted titanium dental implants: an *in vivo* study. *Biomed Res Int* 2016; 2414809.
117. Abiodun-Solanke IMF, Ajayi DM, Arigbede AO. Nanotechnology and its application in dentistry. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 171-177.
118. Tetè S, Mastrangelo F, Traini T, Vinci R, Sammartino G, Marenzi G, Gherlone E. A macro-and nanostructure evaluation of a novel dental implant. *Implant Dent* 2008; 17: 309-320.
119. Ogawa T, Saruwatari L, Takeuchi K, Aita H, Ohno N. Ti nano-nodular structuring for bone integration and regeneration. *J Dent Res* 2008; 87: 751-756.
120. Li B, Li Y, Li J, Fu X, Li H, Wang H et al. Influence of nanostructures on the biological properties of Ti implants after anodic oxidation. *J Mater Sci: Mater Med* 2014; 25:199–205.
121. Le Guehennec L, Martin F, López-Heredia MA, Lourarn G, Amouriq Y, Cousty J, Layrolle P. Osteoblastic cell behavior on nanostructured metal implants. *Nanomed* 2008 ; 3 :61-71.
122. Meirelles L, Curie F, Jacobson M, Albrektsson T, Wennerberg A. The effect of chemical and nanotopographical modifications on the early stages of osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 641-647.
123. Goené RJ, Testori T, Trisi P. Influence of a nanometer-scale surface enhancement on de novo bone formation on titanium implants: a histomorphometric study in human maxillae. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007; 27: 211-219.
124. Orsini G, Piatelli M, Scarano A, Petrone G, Kenaly J, Piatelli A, Caputi S. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla. *J Periodontol* 2007; 78: 209-218.
125. Velasco E, Pato J, Jiménez A, Pérez O, Monsalve L, Segura JJ. La experiencia clínica con implantes dentales con nanosuperficie. *Rev Esp Odontoestomatol Impl* 2010; 18: 14-20.

BIBLIOGRAFIA

126. Pato J, Jiménez A, Monsalve L, Segura JJ, Velasco E. Regeneración ósea guiada con implante unitario con nanosuperficie y betafosfato tricálcico. *Av Perio Impl Oral* 2010; 22:127-134.
127. Evaluación preclínica de la biocompatibilidad de los productos sanitarios utilizados en odontología. Métodos de ensayos para materiales dentales. ISO-5832-2:1999. International Organization for Standardization.
128. Biological evaluation of medical devices. Part 6: Tests for local effects after implantation. ISO 10993-6:2007. International Organization for Standardization.
129. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 1567-1575.
130. Thomas KA, Cook SD. An evaluation of variables influencing implant fixation by direct bone apposition. *J Biomed Mater Res* 1985; 19: 875-901.
131. Chen Q, Kinch MS, Lin TH, Burridge K, Juliano RL. Integrin mediated cell adhesion activates mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 1994; 269: 26602-26605.
132. Gronowicz G, Mc Carthy MB. Response of human osteoblasts to implant materials: integrin-mediated adhesion. *J Orthop Res* 1996; 14: 878-887.
133. Ingber DE, Dike L, Hansen L, Karp S, Liley H, Maniotis A, et al. Cellular tensegrity: exploring how mechanical changes in the cytoskeleton regulate cell growth, migration, and tissue pattern during morphogenesis. *Int Rev Cytol* 1994; 150:173-224.
134. Campbell CE, Von Recum AF. Microtopography and soft tissue response. *J Invest Surg* 1989; 2: 51-74.
135. Thalji G, Cooper LF. Molecular assessment of osseointegration *in vivo*: A review of the current literature. *Oral Craniofac Tissue Eng* 2012; 2:9–22.
136. Thalji G, Cooper LF. Molecular assessment of osseointegration *in vitro*: A review of current literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29:171–199.
137. Masuda T, Salvi GE, Offenbacher S, Felton DA, Cooper LF. Cell and Matrix Reactions at Titanium Implants in Surgically Prepared Rat Tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:472-485.
138. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: A model study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14:251-262.

BIBLIOGRAFIA

139. Mendonça G, Mendonça DBS, Aragao FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology--from micron- to nanotopography. *Biomaterials* 2008;29:3822-3835.
140. Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res* 1991; 2:24-29.
141. Suska F, Gretzer C, Esposito M, Emanuelsson L, Wennerberg A, Tengvall P, et al. *In vivo* cytokine secretion and NF- κ B activation around titanium and copper implants. *Biomaterials* 2005; 26:519-527.
142. Wang L, Zhao G, Olivares-Navarrete R, Bell BF, Wieland M, Cochran DL, et al. Integrin β_1 silencing in osteoblasts alters substrate-dependent responses to 1,25-dihydroxy vitamin D₃. *Biomaterials* 2006;27(20):3716-3725.
143. Costa C, Sena LA, Pinto M. *In vivo* characterization of titanium implants coated with synthetic hydroxyapatite by electrophoresis. *Braz Dent J* 2005;16:75-81.
144. 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;7:76-82.
145. Mueller WD, Gross U, Fritz T, Voigt C. Evaluation of the interface between bone and titanium surfaces being blasted by aluminium oxide or bioceramic particles. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:349-56.
146. Nkenke E, Kloss F, Wiltfang J. Histomorphometric and fluorescence microscopic analysis of bone remodelling after installation of implants using an osteotome technique. *Clin Oral Implant Res* 2002;13:595-602.
147. Balatsouka D, Gotfredsen K, Lindh CH. The impact of nicotine on osseointegration. An experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:389-95.
148. Yildiz A, Esen E, Kürkcü M, Damlar I, Daglioglu K, Akova T. Effect of zolendronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:515-523.
149. Calvo-Guirado JL, Satorres-Nieto M, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA, Maté-Sánchez de Val JE, Gargallo-Albiol J, Gómez-Moreno G, Romanos GE. Influence of surface treatment on osseointegration of dental implants: histological, histomorphometric and radiological analysis *in vivo*. *Clin Oral Investig* 2015; 19:509–517.

BIBLIOGRAFIA

150. Lee HJ, Yang IH, Kim SK, Yeo IS, Kwon TK. *In vivo* comparison between the effects of chemically modified hydrophilic and anodically oxidized titanium surfaces on initial bone healing. *J Periodontal Implant Sci* 2015; 45:94-100.
151. Rozé J, Hoornaert A, Layrolle P. Correlation between primary stability and bone healing of surface treated titanium implants in the femoral epiphyses of rabbits. *J Mater Sci: Mater Med* 2014; 25: 1941-51.
152. Choi JY, Sim JH, Yeo ISL. Characteristics of contact and distance osteogenesis around modified implant surfaces in rabbit tibiae. *J Periodontal Implant Sci* 2017;47:182-192
153. Sohn SH, Cho SA. Comparison of removal torques for implants with hydroxyapatite-blasted and sandblasted and acid-etched surfaces. *Implant Dent* 2016; 25: 581-7.
154. Sartoretto SC, Alves ATNN, Resende RFB, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia J. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci* 2015; 23:279-87.
155. Soares PBF, Moura CCG, Claudino M, Carvalho VF, Rocha FS, Zanetta-Barbosa D. Influence of Implant Surfaces on osseointegration A histomorphometric and implant stability study in rabbits. *Braz Dent J* 2015; 26: 451-7.
156. Velasco E, Jos A, Pato J, Cameán A, Segura JJ. *In vitro* evaluation of citotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mutation Res* 2010; 702: 17-23.
157. Kim H, Choi SH, Ryu JJ, Koh SY, Park JH, Lee IS. The biocompatibility of SLA-treated titanium implants. *Biomed Mater* 2008; 3: 25011.
158. Wally ZJ, van Grunsven W, Claeysens F, Goodall R, Reilly GC. Porous Titanium for Dental Implant Applications. *Metals* 2015; 5: 1902-20.
159. Botticelli D, Lang NP. Dynamics of osseointegration in various human and animal models - a comparative analysis. *Clin Oral Impl Res* 2017; 28: 742–748.