

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

LA VALORACIÓN CLÍNICA
DE LOS IMPLANTES DENTALES
CON NANOSUPERFICIE

Tesis Doctoral

LAURA MONTSERRAT MARTÍNEZ HURTADO DE
MENDOZA

Sevilla, 2012

Sevilla, Enero de 2012

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.

JUAN JOSE SEGURA EGEA, Catedrático de Patología y Terapéutica Dental de la Facultad de Odontología y Profesor del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla.

ÁLVARO JIMÉNEZ GUERRA, Profesor Colaborador Clínico de Odontología Integrada de Adultos de la Facultad de Odontología y Profesor del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que D. LAURA MONTSERRAT MARTÍNEZ HURTADO DE MENDOZA, Licenciada en Odontología por la Universidad de Sevilla e inscrita en el programa de Doctorado del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo nuestra tutela y dirección el trabajo titulado **La valoración clínica de los implantes dentales con nanosuperficie**, que consideramos satisfactorio para optar al título de Doctora en Odontología.

Prof. VELASCO

Prof. SEGURA

Prof. JIMÉNEZ

DEDICATORIA

A mis padres, Gonzalo y Patricia

A Sergio hermano y a Julián

AGRADECIMIENTOS

A los Profesores Eugenio Velasco Ortega, Juan José Segura Egea y Álvaro Jiménez Guerra de la Facultad de Odontología y del Máster de Implantología Oral de la Universidad de Sevilla, que han dedicado un tiempo importante en la realización del presente estudio doctoral con sus conocimientos, revisiones y recomendaciones sobre el tema tratado.

A todos los profesores/as de la Unidad Docente de Odontología Integrada de Adultos y del Máster de Implantología Oral de la Facultad de Odontología de Sevilla, que me ha ayudado de forma decisiva en la realización del estudio clínico.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Nanotecnología	2
2. Implantes dentales	6
2.1. Morfología macroscópica	9
2.2. Morfología microscópica	10
3. Superficies de implantes	15
3.1. Métodos de análisis	17
3.2. Modificaciones de superficies.....	18
3.3. Topografía.....	20
4. Escala microscópica	21
5. Nanoescala	25
5.1. Definición de la nanotopografía.....	25
5.2. Métodos cuantitativos	27
5.3. Desarrollo de la nanoestructura	29
6. Estudios <i>in vitro</i> de implantes con nanosuperficie	33
6.1. Biomimética y nanotecnología	39
6.2. Respuesta celular a la nanotecnología	42
6.3. Selectividad de la adhesión	50
6.4. Diferenciación	51
6.5. La alteración de la reactividad de la superficie.....	52
6.6. El valor relativo de la rugosidad a nanoescala y escala micrón.....	53
7. Estudios <i>in vivo</i> de implantes con nanosuperficie	55
8. Evaluación clínica de las nanosuperficies	58
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	65

PACIENTES Y MÉTODOS	69
1. Pacientes	70
2. Métodos	71
2.1. Cirugía.....	72
2.2. Prostodoncia.....	73
2.3. Criterios de éxito.....	76
2.4. Análisis estadístico.....	77
RESULTADOS	78
1. Pacientes	79
1.1 Edad y sexo	79
1.2. Antecedentes médicos.....	80
1.3. Tabaco	80
2. Implantes	81
2.1. Tipo de implantes.....	81
2.2. Número de implantes	81
2.3. Longitud de los implantes	81
2.4. Diámetro de los implantes.....	82
2.5. Tipo de inserción.....	82
2.6. Técnica quirúrgica.....	83
2.7. Localización de los implantes	86
3. Prótesis	86
3.1. Coronas unitarias.....	87
3.2. Prótesis fija.....	87
3.3. Sobredentaduras	88
4. Complicaciones	89
4.1. Fracasos de implantes	89
5. Seguimiento clínico	90

DISCUSIÓN.....	91
1. Pacientes	92
2. Cirugía	96
3. Implantes	99
4. Prótesis sobre implantes	111
 CONCLUSIONES	 117
 BIBLIOGRAFÍA.....	 119

INTRODUCCIÓN

1. NANOTECNOLOGÍA

La Nanotecnología puede ser definida como la ciencia y la ingeniería que se encarga de diseñar, sintetizar y caracterizar la aplicación de materiales y aparatos cuya organización funcional es una de las más pequeñas, en al menos una dimensión en la escala nanométrica (una billonésima parte de un metro) ¹⁻³. Desde hace varios años la nanotecnología ha ido creciendo como un campo multidisciplinar que está en continua expansión y desarrollo ³⁻⁶. Se trata de un boom para el cuidado de la salud humana, porque la nanociencia y la nanotecnología tienen un enorme potencial en áreas tan diversas como el desarrollo de fármacos, descontaminación de aguas y la producción de materiales más fuertes y ligeros, y en medicina, ha supuesto un gran desarrollo tanto en el diagnóstico como en el transporte de los fármacos y genes, desarrollando una medicina más personalizada ³.

En la etiología de la palabra el prefijo “nano” deriva de la palabra griega cuyo significado es “enano o pequeño”. Un nanómetro (nm) es igual a una billonésima parte de un metro, o una anchura aproximada de 6 átomos de carbono o 10 moléculas de agua. Los átomos son menores que 1 nm, mientras que muchas moléculas incluyendo algunas proteínas su tamaño ronda entre 1 nm aunque algunas son de mayor tamaño ⁶.

El término de “nanotecnología” no fue usado hasta 1974 por Norio Taniguchi, un investigador de la Universidad de Tokio, que se refirió a los materiales de ingeniería que precisan un nivel nanométrico.

INTRODUCCIÓN

Así, en los últimos años, la Nanotecnología se ha convertido en uno de los más importantes y excitantes campos de vanguardia en Física, Química, Ingeniería y Biología ¹. El actual interés por la Nanotecnología data de los años comprendidos entre 1996 y 1998, cuando, bajo los auspicios del World Technology Evaluation Center (Centro de Evaluación de la Tecnología Mundial, WTEC) y con la financiación de la National Science Foundation (Fundación Nacional de Ciencias) y de otras agencias federales de Estados Unidos, se realizó un estudio mundial sobre las investigaciones y el desarrollo en el área de la Nanotecnología, con el propósito de valorar su potencial en la innovación tecnológica.

En el 2000 el presidente Clinton estableció la Iniciativa Nacional de Nanotecnología (NNI) invirtiendo gran cantidad de fondos para el desarrollo de esta rama de la ciencia.

La Nanotecnología se basa en reconocer que las partículas con tamaños inferiores a 100 nanómetros confieren nuevas propiedades y nuevos comportamientos a las nanoestructuras que con ellas se construyan. Esto sucede porque las partículas, que son menores que las longitudes características asociadas a un fenómeno particular, frecuentemente manifiestan una nueva química y física, lo que lleva a un nuevo comportamiento que depende del tamaño ⁶. Así, por ejemplo, se ha observado que la estructura electrónica, la conductividad, la reactividad, la temperatura de fusión y las propiedades mecánicas varían cuando las partículas alcanzan tamaños inferiores a cierto valor crítico. La dependencia del comportamiento con el tamaño de la partícula permite diseñar sus propiedades. El estudio de la WTEC concluyó que esta tecnología ofrece enormes posibilidades que contribuirán a avances

INTRODUCCIÓN

significativos en amplias y variadas áreas tecnológicas, que van desde producir materiales más resistentes y ligeros hasta la reducción del tiempo de transporte de un fármaco nanoestructurado en el sistema circulatorio del cuerpo humano, o incluso el incremento de la capacidad de almacenamiento de las cintas magnéticas y el suministro de conmutadores más veloces para los ordenadores ¹.

De la Nanotecnología hay un solo paso hacia la nanomedicina, la cual, puede ser definida como, la ciencia que se encarga de la monitorización, reparación, construcción y control del sistema biológico humano a nivel molecular usando nanoaparatos y nanoestructuras ^{1,7-10}.

A este respecto, la Nanotecnología ha sido utilizada para el transporte de fármacos, genes, para el diagnóstico molecular o terapias para pacientes cardiopatas, pero en nuestro ámbito cabe destacar su utilización en el campo de la odontología y las aplicaciones ortopédicas.

Las aplicaciones médicas en el campo de la Odontología están bajo investigación pero se están desarrollando aquellas tecnologías capaces de mantener la salud oral mediante el uso de nanomateriales, biotecnología y nanorobótica aplicados al área de la anestesia, cirugía de implantes, ortodoncia y prevención ¹¹⁻¹².

Aplicada a la ortopedia, los materiales con nanoestructura de tamaño de 1 a 100 nm suelen actuar como nuevos y efectivos constituyentes de materiales óseos, porque el hueso está hecho de diferentes fases orgánicas y minerales. Varios estudios han reportado que hay una mejora en la oseointegración de las superficies creadas con nanoestructura desde un

INTRODUCCIÓN

amplio rango de superficies químicas incluyendo cerámicas, metales, polímeros y composites. Por ejemplo, estudios muestran que fibras de alúmina nanométricas estimulan significativamente la respuesta de los osteoblastos a la adhesión y la actividad de la fosfatasa alcalina y la deposición de calcio cuando son comparados con granos de tamaño convencional de alúmina ¹³⁻¹⁴. La gran adhesión de los osteoblastos ha sido observada en las rosetas helicoidales de nanotúbulos que recubren al titanio comparado con titanio sin recubrimiento, porque estas rosetas de nanotúbulos imitan las dimensiones de la nanoestructura de los componentes del hueso ¹⁵.

Los nanomateriales, nanopolímeros, nanofibras de carbono, nanotúbulos y nanocomposites de cerámica también permiten una eficiente deposición de los minerales que contienen calcio en los implantes. Los estudios recientes han demostrado que la adsorción y conformación de proteínas, que median en la adhesión específica de los osteoblastos, tales como la fibronectina y vitronectina, son mejoradas en los materiales y nanofibras ¹⁶⁻¹⁷. También se estima que los materiales con nanofase atraen más proteínas a su superficie debido a la alteración de la energía superficial, alterando la distribución de los electrones comparados con los materiales convencionales. La gran humectancia y la presencia de características de superficie cercana al tamaño de las proteínas (a nanoescala) dirigen la alteración de la bioactividad de determinadas proteínas en la nanofase del material.

Específicamente, la secuencia de péptidos arginina, glicina y ácido aspártico están más expuestas cuando la vitronectina es adsorbida por los

INTRODUCCIÓN

materiales con nanofase que con las cerámicas convencionales y permiten una mayor adhesión de las células osteoblásticas.

De forma similar, incrementando la exposición de los osteoblastos adhesivos fue demostrado, que la adherencia de fibronectina en las nanoestructuras cerámicas, mejora la función osteoblástica ¹². Estudios también concluyen que la respuesta celular es más sensible a los cambios en la rugosidad de la superficie a escala nanométrica comparados con las convencionales. Toda esta evidencia demuestra que la nanoestructura de los materiales representa una importante área en crecimiento y de investigación que podría mejorar la adhesión entre el implante y el hueso incrementando las interacciones celulares y mejorando la eficacia de los implantes minimizando los problemas a los pacientes ^{13, 37}.

Así, la mayoría de los cambios en el diseño de los implantes dentales han sufrido modificaciones y han sido objeto de numerosas investigaciones. Pero hay una falta de enfoque jerarquizado en la metodología de los estudios *in vitro*, *in vivo* y estudios clínicos y análisis. Es necesario por tanto, conocer las nuevas metodologías de fabricación de los nuevos biomateriales que permitan a los profesionales una mejor evaluación del presente y futuro en la investigación de las superficies de implantes ^{5, 7}.

2. IMPLANTES DENTALES

En estos últimos años, las aplicaciones de los implantes oseointegrados se han ampliado, tanto en su utilización para la sustitución de piezas dentarias como en el uso del anclaje en tratamientos de

INTRODUCCIÓN

ortodoncia permitiendo estabilizar y corregir la maloclusión dentaria antiguamente imposible de corregir sin este tipo de anclaje óseo ¹⁸.

Por lo tanto, el descubrimiento del fenómeno de la oseointegración constituye un importante avance científico en el que nos basamos actualmente para la fabricación de los implantes dentales ²⁰. Así, desde 1965, comenzó la utilización clínica del fenómeno de la oseointegración, para la rehabilitación protésica del edentulismo, limitada en principio a los casos de edentulismo total y a medida que fueron realizándose estudios clínicos las indicaciones fueron ampliándose a sobredentaduras y rehabilitaciones fijas totales, tanto superiores como inferiores, hasta llegar a las reposiciones unitarias.

La implantología se basa en el dominio de campos como diagnóstico, planificación del tratamiento, factores quirúrgicos, protésicos y de mantenimiento, para conseguir los mayores porcentajes de éxito en nuestros tratamientos.

El éxito de los implantes dentales ha evolucionado desde los resultados modestos de mediados del pasado siglo y a principios en la década de los 60. Con el trabajo de Branemark se pudo realizar la caracterización microscópica de la interfase entre la formación de hueso y los implantes endoóseos ¹⁹⁻²⁰. Estos conceptos de oseointegración estaban enfocados a la técnica quirúrgica y la natural biocompatibilidad de las superficies maquinadas de titanio. En la superficie se produce un trauma quirúrgico de la implantación, que induce a un severo estrés oxidativo que resulta en una superproducción de radicales libres y oxigenados derivados de la superficie de los implantes que se dirigen a engrosar la capa de

INTRODUCCIÓN

dióxido de titanio TiO_2 de la superficie. Hoy en día, el término de oseointegración también es utilizado para superficies no metálicas aunque los mecanismos bioquímicos son diferentes porque no hay relación de oxidación del titanio ²¹.

La formación de hueso en la superficie de implantes endoóseos fue considerada como un resultado positivo que contrastaban con la encapsulación fibrosa, resultado negativo y no deseable ²². La principal ventaja clínica eran los resultados predecibles que ocurrían cuando la interfase endoósea formada permitía la carga de los implantes dentales ²³. Así, es como comienza a adquirir importancia la interfase hueso-implante.

Más de dos décadas después, la oseointegración es ampliamente aceptada en odontología clínica como la base para el éxito de los implantes dentales. El ratio bajo de fracaso de los implantes en hueso denso de la sínfisis mandibular, no ha sido completamente recapitulado por los estudios que implican mayores desafíos en diferentes situaciones clínicas ²⁴⁻²⁸.

La dificultad de alcanzar un alto ratio de éxito en los implantes en determinados pacientes (por ejemplo, fumadores o diabéticos) fueron reportados en los estudios iniciales ²⁹⁻³⁰. La causa de estos fracasos no está precisamente determinada, aunque fue atribuida a un fracaso en la formación del hueso y su oseointegración. Desafiando a la oseointegración con nuevos protocolos como la colocación inmediata y la carga inmediata podrían requerir mayores controles en la formación de hueso y oseointegración ²⁹.

INTRODUCCIÓN

También el fracaso en la oseointegración en un alto ratio, puede ser atribuido al número de implantes, anatomía local, biología local y factores sistémicos y funcionales ^{26,31}. El control clínico de todos estos factores es representado por procedimientos multidisciplinares de planes de tratamiento, mientras es conocido, que los factores clínicos, son importantes junto con los determinantes endoóseos para el éxito, el factor del diseño de los implantes, es evidente que mejora el éxito en la oseointegración, con lo cual, la morfología del implante, tanto macroscópica como microscópica, tendrá una gran trascendencia.

2.1. MORFOLOGÍA MACROSCÓPICA

La forma más utilizada en los implantes dentales, es la de tornillo cilíndrico o de raíz en el que se pueden diferenciar 3 partes: cuerpo, cabeza y porción transmucosa ¹⁸. El cuerpo es la parte fundamental del implante y es la colocada quirúrgicamente en el interior del hueso y sobre la que se produce el fenómeno de la oseointegración, tras conseguir el anclaje o estabilidad primaria. Según la forma macroscópica del cuerpo se pueden distinguir:

Implantes impactados: El implante presenta una superficie cilíndrica homogénea y su colocación endoósea se realiza por un mecanismo de presión axial o impactación. Su fijación es sencilla, pero presenta mayor dificultad de estabilidad primaria, necesaria para la oseointegración.

Implantes roscados: El implante presenta espiras propias de un tornillo y su colocación se realiza labrando un lecho mediante un macho de terraja que permitirá su posterior roscado. Es un procedimiento quirúrgico algo

INTRODUCCIÓN

más complicado que el anterior, aunque garantiza una mejor estabilidad primaria. Ahora ya existen implantes con una gran capacidad autoroscante, que no necesitan labrar el lecho.

Implantes anatómicos: Constituyen un tipo intermedio a los anteriores, puesto que su cuerpo es abultado en sus primeras espiras presentando un adelgazamiento progresivo hacia apical imitando la morfología de los alvéolos dentarios y su indicación primaria es la colocación inmediata tras la extracción dental.

La cabeza es la porción estructural que permite el ajuste pasivo del transepitelial o de los distintos aditamentos protéticos, que se fijan mediante tornillos en el interior del implante. La tendencia actual es dotar a la cabeza de un hexágono u octógono interno o externo que impida los movimientos rotatorios de la supraestructura.

La porción transmucosa o cuello sirve para la conexión entre el cuerpo y la supraestructura protética. Existen pilares transmucosos de diferentes alturas y diámetros con superficie externa pulida, pues su función primordial es la de contribuir al sellado mucoso. En determinados sistemas esta porción va unida sin solución de continuidad ¹⁸.

2.2. MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA

La implantología oral se basa en la capacidad ósea de cicatrizar en íntimo contacto con la superficie de una fijación colocada en el proceso alveolar, y de mantener esa unión de forma estable en el tiempo una vez realizada la prótesis e iniciada la carga funcional.

INTRODUCCIÓN

Los implantes actuales, se confeccionan básicamente en titanio. En los últimos años han aparecido diversos tratamientos de superficie aplicado a implantes para aumentar la rugosidad superficial, demostrándose que la oseointegración del implante a corto y medio plazo se ve favorecida por una superficie de rugosidad micrométrica.

La superficie de los implantes dentales es uno de los factores que afectan al ratio y la extensión de la oseointegración ³²⁻³³. 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 ³⁴⁻³⁵. La progresión de los cambios de la población celular y la elaboración y modificación de la interfase tejido/implante eventualmente 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 ³⁶.

La superficie del implante está implicada en un complejo proceso de oseointegración ³⁷. Las primeras investigaciones revelan la biocompatibilidad de los implantes de titanio, y revelan varias ventajas prácticas para el titanio sobre otros materiales disponibles ³⁸⁻³⁹. Las investigaciones moleculares han contribuido a definir la respuesta celular del titanio como compatible y ventajoso ²²³. Por ejemplo, Suska y cols. ⁴⁰ muestran una baja respuesta de los signos inflamatorios en las células de los tejidos adyacentes a los implantes y sugieren que esto sucede a parte del proceso de oseointegración. Durante los primero 10-20 años, la aplicación

INTRODUCCIÓN

de la experiencia en implantes endoóseos y el concepto de que los implantes de titanio y su biocompatibilidad suponen éxito clínico de oseointegración pero 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.

Esta mejoría parece estar ligada, según diversos estudios experimentales, a la existencia en la superficie del implante de microrugosidades 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 ⁴¹.

Muchos esfuerzos de la investigación se han dirigido hacia mejorar la interfase hueso/implante con el objetivo de acelerar la cicatrización ósea y mejorar el anclaje del implante al hueso para poder someterlos a carga funcional acortando los tiempos de tratamiento para el paciente ⁴²⁻⁴³.

Los procesos de preparación de las superficie son numerosos y los parámetros que definen cada proceso (por ejemplo; la temperatura, presión, tiempo, tipo y tamaño de partículas del chorreado, tipo y concentración de los ácidos) pueden ser modificados ampliamente. El número de las distintas superficies es casi ilimitado y son difíciles de agrupar en categorías. Así que a continuación, serán nombrados a modo resumido las distintas superficies de implantes que posteriormente serán desarrollados en el apartado siguiente ⁴⁴.

INTRODUCCIÓN

Pueden clasificarse en: implantes de superficies lisas; son superficies no utilizadas actualmente, aunque nos sirven en la mayoría de estudios como parámetros comparativos de otras superficies. Son implantes maquinados con forma de tornillo de aspecto metálico, brillante y aunque microscópicamente la superficie es lisa, presenta pequeñas irregularidades que no se benefician de las propiedades que aportan las rugosidades diseñadas específicamente. Estos implantes son los de mayor tiempo de experiencia clínica, pero a pesar de su extraordinaria difusión en el pasado es la que presenta unos resultados más pobres en cuanto a porcentaje de oseointegración ¹⁸.

Implantes de superficies rugosas: Son implantes que independientemente de su morfología, presentan una irregularidad microscópica más o menos uniforme ¹⁸. Dependiendo de la naturaleza de la rugosidad, pueden clasificarse en:

Superficies obtenidas por adición de materiales a las mecanizadas, como ejemplo de ellas tenemos las de plasma de Titanio, Titanium Plasma Spray (TPS) o los revestidos de hidroxiapatita (HA). Como la rugosidad se consigue añadiendo material que sobresale del núcleo del implante, también se llaman superficies convexas. La superficie TPS es altamente estable y los implantes que la incorporan presentan un índice de contacto hueso-implante superior al del titanio liso ¹⁸.

La otra superficie más conocida es la de HA. La idea que impulsó la aparición de implantes con cubierta de HA era la de ofrecer al hueso una superficie similar en su composición mineral, además de aumentar la superficie geométrica debido a la rugosidad, se pensaba que sería un

INTRODUCCIÓN

recurso terapéutico en zonas de pobre calidad o cantidad ósea, siendo esto cierto. Esta superficie no supuso una mejora respecto al TPS, por el contrario las cubiertas de HA con una mayor afinidad por el hueso son las de baja cristalinidad, siendo estas las más inestables por su solubilidad ¹⁸.

Superficies obtenidas por eliminación de material, como son las obtenidas por chorreado de partículas y/o superficies grabadas con diversos ácidos como el ácido cítrico, clorhídrico, etc. También son conocidas por superficies cóncavas, debido a que las irregularidades se consiguen creando oquedades en el núcleo del implante. Las superficies de sustracción presentan una primera característica, que es la presencia de rugosidad sin material añadido, lo que elimina el riesgo de desprendimiento y la segunda la existencia de un solo material ¹⁸.

Estas superficies rugosas por sustracción son muy hidrófilas, es decir, presentan gran humectabilidad. La humectabilidad favorece la migración y adhesión celular, así como la adsorción de proteínas en los estadios iniciales de la oseointegración. Se ha demostrado que las superficies de sustracción presentan una rápida aposición de hueso, así como una mayor superficie relativa de contacto hueso-implante y son más resistentes a la ruptura por fuerzas de torsión que las superficies tradicionales lisas o las TPS ¹⁸.

Implantes de superficies obtenidas por modificación del material: La superficie de los implantes puede ser modificada sin la sustracción o adición de material, como es el caso de tratamiento de superficies con láser, bombardeo de electrones, implantación iónica y la corriente electrotérmica. Estas superficies parecen presentar unos resultados iniciales prometedores,

INTRODUCCIÓN

en cuanto a mayor relación de contacto hueso-implante, sobre todo en lugares de colocación donde existe una pobre densidad ósea ¹⁸.

Por último, existen los implantes con superficies bioactivas: BTI con factores de crecimiento, Osseospeed con flúor, SLA activa que incorporan sustancias con propiedades biológicas que pueden mejorar y acelerar la oseointegración ¹⁸.

3. SUPERFICIES DE IMPLANTES

Incluso para un especialista es difícil comprender exactamente el tipo de característica de superficie descrita en una publicación en particular, debido a la falta de métodos de evaluación estándar y falta de terminología consensuada en lo que se refiere a la descripción de las características relevantes de la superficie de implantes. Además, el interés comercial a veces, conduce a ocultar la verdadera naturaleza de la superficie de un implante ⁴⁴.

La adecuada caracterización de las superficies es obviamente un prerequisite inexcusable para comparar y evaluar los resultados obtenidos en las investigaciones. La mayoría de los parámetros de las superficies relevantes pueden ser caracterizados fácilmente usando métodos analíticos estándares tales como la espectroscopía, microscopía electrónica o interferometría ⁴⁵.

Debería ser definida una terminología clara para cada característica, para permitir clasificar las características de un implante por sus caracteres químicos y físicos independientemente de sus respectivos procesos de

INTRODUCCIÓN

producción. Cada superficie de implante puede ser definida por el material de recubrimiento que puede ser alterado por modificaciones químicas (o bioquímicas) las cuales, introducen iones específicos, cristales o moléculas.

En los actuales implantes oseointegrados hay dos materiales que se usan mayormente, el titanio y en menor proporción el zirconio.

El titanio más usado es en grado 4 o 5 porque tienen excelentes propiedades químicas y mecánicas. El titanio grado 4 (G_4Ti), también llamado titanio puro tiene menos de un 1% de impurezas tales como, hierro y oxígeno. El titanio grado 5 (G_5Ti) también llamado Ti-6Al-4V es una aleación de titanio que incorpora un 6% de aluminio y un 4% de vanadio y muestra mayor fuerza mecánica²²³. Los implantes de Zirconio están hechos o bien por policristales de zirconia tetragonal yttria-estabilizado (Y-TZP) o zirconio estabilizado yttria-parcial (Y-PSZ)²¹.

Una cuestión significativa, es definir cuál es el grosor de la parte periférica del material del implante, la cual, debería ser considerada como la superficie. En términos físicos, la superficie debería ser definida como la última capa la cual, sólo tiene algunos nanómetros de grosor. En la mayoría de implantes de titanio el grosor de la capa de TiO_2 varía desde 10 a 100 nm⁴⁶ y puede alcanzar a micrómetros en los implantes anodizados⁴⁷⁻⁴⁸.

En este sistema de clasificación presentado, la superficie será definida como una capa de 100 nm de grosor en la superficie. Siguiendo a esta definición, en la superficie de un implante recubierto con una micrométrica capa de hidroxiapatita (HA), la HA debería ser considerada como la superficie del material de recubrimiento.

3.1. MÉTODOS DE ANÁLISIS

La exacta definición de la composición atómica de la superficie de los implantes requiere diferentes técnicas de espectroscopía. Los implantes oseointegrados, a menudo, presentan una topografía escarpada a micro y nanoescala. Sólo tres tipos de análisis son particularmente útiles y deberían ser utilizados para la evaluación de la composición química.

3.1.1. Espectroscopía de rayos X de fotoelectrones (XPS), también llamada espectroscopía de electrones para análisis químico (ESCA). Es utilizada para determinar la composición principal de átomos cuantitativamente (dando un porcentaje) de una amplia y fina área de la superficie (típicamente 300 μm de diámetro y 5-7 nm de profundidad). XPS puede incluso determinar el estado químico de los elementos detectados tales como los diferentes estados oxidativos del fósforo en los fosfatos y también permite caracterizar el material de recubrimiento después de una modificación química ^{45,49}.

3.1.2. Espectroscopía de electrones Auger (AES) es menos exacta que XPS pero sirve para analizar áreas considerablemente pequeñas de menos de 10 nm de diámetro, la cual, es ideal para confirmar la homogeneidad de la superficie ⁵⁰. Asociado con una fuente de iones, AES puede actuar en el perfil químico de profundidad de la superficie particularmente de los primeros 100 nm ⁴⁵. Esto es particularmente útil para la caracterización del recubrimiento fino del material o para una impregnación profunda en la capa de TiO_2 .

INTRODUCCIÓN

3.1.3. **La espectroscopía de energía dispersiva de rayos X (EDX)** es un simple análisis elemental que puede ser asociado a la microscopía electrónica de barrido (SEM) para determinar la composición elemental de un área específica de la superficie a nanoescala y además identifica partículas o estructuras observadas con SEM.

3.2. MODIFICACIONES DE SUPERFICIE

Las modificaciones químicas o bioquímicas de la superficie del material de recubrimiento pueden ser bien superficiales o integradas, las cuales son tenidas en cuenta para la modificación por categorías de impregnación (residual, alta o baja), recubrimiento (continuo, discontinuo).

La impregnación implica que el adyuvante químico o bioquímico es completamente integrado en la arquitectura del material de recubrimiento, y por eso, es detectado como un componente estable durante el perfil en profundidad con AES y no detectable durante el análisis morfológico con SEM, incluso a la más alta resolución. Por ejemplo, los cristales de fosfato de calcio en la capa de TiO_2 de una superficie pueden ser considerados como material de adición⁵¹. Pueden distinguirse distintos grados de impregnación. Un máximo umbral del 1% al 5% de modificaciones químicas del material de recubrimiento para respectivas impregnaciones residuales y bajas^{45,49,51}. El concepto de alta impregnación también implica una verdadera modificación química de la capa de TiO_2 y es observada a menudo en los implantes anodizados. Sin embargo, estos umbrales son bastantes teóricos desde que los porcentajes de composición atómica de la superficie son dependientes de la contaminación medioambiental de carbón

INTRODUCCIÓN

El recubrimiento, por otra parte, significa que los adyuvantes químicos o bioquímicos permanecen sólo superficialmente asociados con el material del recubrimiento (incluso si una impregnación parcial podría ser inevitable) ⁵². Los recubrimientos discontinuos pueden ser detectados fácilmente usando EDX durante la morfología con SEM; mientras que los recubrimientos continuos son revelados más claramente usando AES perfiles de profundidad.

Sin embargo, como fue previamente explicado, la definición de recubrimiento y material de recubrimiento podría ser difícil en algunos casos. Siguiendo la terminología expuesta, los recubrimientos que son más gruesos de 100 nm podrían ser considerados materiales de recubrimiento. Por ejemplo, a 300 nm de grosor el recubrimiento de fosfato de calcio (CaP) con la deposición asistida de haces de iones (IBAD) constituye una modificación química de un material usando CaP. Aunque estas dos diferentes superficies IBAD recubiertas podrían parecer similares, hay muchas diferencias en la oseointegración ^{51,53}.

Otra cuestión es cómo clasificar la contaminación o polución de las superficies. Tal polución tiene un impacto significativo en los resultados biológicos y es fácilmente detectable durante el análisis XPS. Si el medioambiente de CO₂ y nitrógeno del aire son inevitables a un nivel razonablemente normal ^{45,49}, un inadecuado manejo de la superficie del implante (por ejemplo, durante su empaquetado) puede llevar a una severa contaminación orgánica (indicada por una gruesa capa de carbón sobre el implante) o una alta polución inorgánica con iones inesperados (magnesio, sulfuro, silicona, calcio, zinc) ⁴⁵. Este tipo de polución en superficie es

INTRODUCCIÓN

típicamente no homogénea a través del implante y no deberían cometerse errores para el control químico y bioquímico de las modificaciones.

Otro material de recubrimiento de los implantes usados (TiO_2 , zirconio y HA) muestran una arquitectura cristalina. El TiO_2 podría encontrarse en una fase amorfa o en tres formas cristalinas principales (anatase, rutilo y brookite) en un implante con diferentes ratios ⁴⁶. La forma de rutilo es la más común y estable pero el tratamiento de superficie influencia a la composición y estructura de la superficie ^{47,54}. Con la Difracción de Rayos X (DRX) se permite determinar estos parámetros estructurales tales como, la proporción en varias fases cristalinas, la principal orientación del cristal, el tamaño de grano y la cristalinidad ⁵⁴. Actualmente, estos parámetros casi nunca son evaluados en las superficies comercialmente disponibles y deberían añadirse en la clasificación ⁵⁵⁻⁵⁶

3.3. TOPOGRAFÍA

La topografía de una superficie es típicamente caracterizada por una sucesión de picos y valles, las cuales pueden ser cuantificadas usando o bien perfiles 2D o parámetros 3D, aunque la evaluación 3D es más exhaustiva que la 2D ⁵⁷⁻⁵⁸. Los rasgos micrométricos y nanométricos deberían ser caracterizados por separado.

4. ESCALA MICROSCÓPICA

4.1. DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

A nivel microscópico, la topografía de una superficie de implante puede incrementar la superficie de contacto entre el hueso y el implante y consecuentemente la interfase biomecánica entre el hueso y el implante ⁴². Sin embargo, la biología del hueso depende de un turnover específico de anabolismo/catabolismo que requiere espacios mayores de 50 μm ⁵⁹. Es decir, el área de oseointegración funcional es considerablemente más baja que la teórica área de desarrollo de la superficie ⁷. Además, los efectos de varios patrones de microtopografía en la aposición y oseoconducción de hueso todavía siguen sin esclarecer y requieren más investigaciones.

Las microestructuras son definidas por su número de dimensiones. Las superficies con microrugosidades tienen una dimensión micrométrica (altura del pico). Los micropatrones tienen dos dimensiones micrométricas (dimensiones de patrones repetitivos) tales como los microporos creados por anodización. Las micropartículas tienen tres dimensiones micrométricas: tipo de morfología, desviación de la amplitud de altura (Ra) y densidad espacial (Sdr%).

La rugosidad de los implantes oseointegrados es clasificada comúnmente en cuatro categorías basadas en la amplitud de la principal altura de desviación del área de la superficie ^{42,60}. La categoría de rugosidad debería siempre ser complementada con los parámetros que describen la exacta naturaleza de la microestructura (rugosidad, particulado) también como la densidad espacial (allanado o escabroso).

INTRODUCCIÓN

La importancia de la topografía a escala microscópica fue subrayada en una importante referencia por Buser y cols ⁶¹ que comparan varias preparaciones de superficie de titanio con una superficie control negativa electropulida y otro grupo control de recubrimiento hidroxiapatita positivo. La observación de la rugosidad a escala microscópica preparada con chorreado de arena y subsecuentemente con grabado ácido fue capaz de una rápida e incrementada acumulación de hueso. Reitera en una referencia anterior en la que el TiO₂ con chorreado de arena supone una acumulación más rápida e incrementada de hueso ⁶².

Estas observaciones indican que la superficie de titanio podría ser modificada para mejorar la acumulación de hueso y sugiere que el titanio fue no solo bioinerte sino biocompatible, y podría influenciar a la actividad o respuesta celular dirigiendo a grandes osteogénesis ⁶¹⁻⁶².

Hay tres líneas diferentes de pensamiento que han propuesto la interpretación o la explicación de cómo la topografía de la superficie a nivel microscópico puede mejorar el contacto hueso-implante. Una de estas teorías biomecánicas es de Hansson y Norton ⁶³, la segunda, es el concepto de osteogénesis de contacto ⁶⁴ y la tercera es la hipótesis de la señalización de la superficie soportada por varios cultivos celulares en investigación ⁶⁵⁻⁶⁶.

Hansson y Norton ⁶³ han descrito la interacción teórica del hueso con la superficie del implante y define matemáticamente el papel de la rugosidad de la superficie en la escala microscópica con su hipotética construcción. El resultado de estos cálculos teóricos es que una superficie del implante debe ser densamente cubierta con pits de aproximadamente

INTRODUCCIÓN

1.5 μm de profundidad y 3-5 μm de diámetro. Esto está soportado por varias colecciones de datos en una serie de estudios de los efectos de la topografía del implante en el contacto hueso-implante (BIC) ⁴²⁻⁴³. Hay una apreciación que la interfase del hueso es esencial para mejorar los resultados de los implantes endoóseos.

Otra posible explicación es dada por la adaptación del hueso a la carga mecánica gracias a los mecanosensores de los osteocitos ⁶⁷⁻⁶⁸. La evidencia de la importancia de incrementar el BIC ha sido provista por la medición de la interacción física de la rugosidad de los implantes a nivel micro con el hueso usando el test de push-out y torque de remoción ⁶⁹⁻⁷⁰. Lo que no ha sido completamente elucidado es cómo las señales mecánicas de un tejido con baja mineralización y un tejido conectivo adyacente afecta a la superficie del implante. La adhesión del hueso a la superficie del implante no implica un mecanismo que mejora la asociación física del implante con el hueso.

Un papel principal es el que juega la fibrina en la estabilización del coágulo en la superficie del implante importante para mejorar la oseointegración ⁷¹. Descrito como una interfase física de fibras de fibrina con las características de la superficie, las cuales promueven un crecimiento directo del hueso formando células de hueso directamente en la interfase hueso-implante. Las mejoras en la topografía podían ayudar a la estabilización de la matriz extracelular frágil por conducción de la células hacia y en la superficie del implante (guía de contacto) ⁷².

Varias investigaciones han descrito una especificidad de la topografía de la superficie y los efectos del comportamiento de adhesión de las células

INTRODUCCIÓN

osteoblásticas ⁷³⁻⁷⁴. Un tema que no se ha tenido en cuenta de estas investigaciones, es que la adhesión a la superficie mediada por la función celular controla la positiva influencia de la formación de hueso. Muchas investigaciones han contribuido a comprender que hay un rango de nivel microscópico de la superficie que mejora la adhesión de los osteoblastos su diferenciación y la formación de la matriz extracelular y su mineralización ⁷⁵. Juntas, estas investigaciones han mostrado que incrementando la efectividad de la topografía de la superficie mejora la síntesis de la matriz extracelular por las células de adhesión y promueve una respuesta más rápida y una oseointegración más fiable.

Una clara definición del papel de la matriz extracelular de proteínas-receptores (integrina) ha sido propuesta para translucir las señales de las células adherentes con la topografía específica ⁷³. Una manera posible de que la topografía pueda alterar la diferenciación celular es a través de los cambios impuestos en la forma de la célula ⁷⁶. La topografía a nivel microscópica afecta al BIC como han sido observados en estudios *in vivo* ^{61,77} y en estudios histológicos con células humanas ^{41,78}. Hay una evidencia limitada que las integrinas sean las que intervienen en la respuesta celular y han sido estudiadas usando MG63 cultivos celulares.

Las modificaciones de la topografía de los implantes de titanio son aceptadas en el mercado ⁴²⁻⁴³. La creencia de que la topografía a nivel microscópico permite una acumulación de hueso en la superficie del implante es soportada por la evidencia clínica ⁷⁹⁻⁸⁰. Todavía estas superficies han sido generalmente interpretadas para ser biocompatibles con limitada habilidad para afectar a los tejidos que les rodean (evitar la reabsorción ósea).

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la investigación de los aspectos de la superficie de los implantes está en continuo crecimiento y se enfoca en mejorar la actividad de las células formadoras de hueso y la interfase del tejido con el implante. Esta deseable bioactividad ha sido dirigida usando gran variedad de diferentes métodos.

Las superficies de titanio pueden ser modificadas para la respuesta específica de las células de osteogénesis. Más específicamente los implantes de titanio y su superficie pueden estar hechos para permitir la oseoconducción de las células progenitoras. Mientras que otro proceso utiliza la inmovilización de péptidos bioactivos o factores de crecimiento como BMPs, otros enfoques son los que usan la ingeniería a nanoescala de la superficie para inducir señales intrínsecas de osteoconducción para las células adherente⁸¹⁻⁸².

5. NANOESCALA

5.1. DEFINICIÓN DE LA NANOTOPOGRAFÍA

A nanoescala, una mayor topografía texturizada de la superficie incrementa la energía superficial. Una alta energía superficial incrementa la humectabilidad con la sangre, y el esparcimiento y adhesión de la fibrina y matriz de proteínas. Esto favorece la adhesión celular y la cicatrización del tejido, particularmente después de la implantación, la cual es un punto importante en el proceso de la oseointegración. La nanotopografía podría también influenciar directamente la proliferación y diferenciación celular, porque se ha sugerido que un nanopatrón podría modular el comportamiento celular^{37,83}.

INTRODUCCIÓN

Por definición, todas las superficies muestran nanotopografía, pero no todas ellas tienen nanoestructuras significativas. La Nanotecnología a menudo implica conceptos unidimensionales como (nanopuntos o nanobarras o nanolíneas) o estructuras más complejas (nanotubos). Los materiales son clasificados según su forma y estructura como nanoestructura, nanocristales, nanorecubrimientos, nanopartículas o nanofibras ¹.

La aplicación de la Nanotecnología en la superficie de los implantes dentales consiste en la asociación de dos características dimensionales de superficie (a través y fuera del plano de la superficie principal). Estas nanocaracterísticas pueden ser organizadas de una forma organizada (isotrópica) o desorganizada (anisotrópica) a menudo dependiendo del método de fabricación. En la topografía de superficie que se han aplicado a las superficies de los implantes dentales, la topografía es a menudo anisotrópica. Las de características isotrópicas como los nanopits o nanoranuras que son creadas por métodos ópticos no son aplicadas a objetos complejos. Cuando estos conceptos son aplicados a la superficie de implantes dentales es implícito que el embellecimiento de la superficie con características de nanométricas permite un nuevo comportamiento físico-químico (adhesión a hueso) o eventos bioquímicos (adsorción de proteínas, o cambios en la adhesión celular y su comportamiento).

Una nanoestructura es un objeto de un tamaño intermedio entre tamaño molecular y estructura micrométrica y a menudo es definida entre 1 y 100 nm. Cuando se describen nanoestructuras es necesario diferenciar entre las diferentes nanoescalas. Las superficies con nanotextura tienen una dimensión a nanoescala (pico y altura) la cual incluso puede aparecer en

INTRODUCCIÓN

repetitivas y homogéneas formas como la nanorugosidad ⁸⁴. Los nanopatrones tienen dos dimensiones a nanoescala esto es, la dimensión de un patrón repetitivo es nanométrico. Ejemplos de estos nanotubos producidos por anodización o nanopatrones producidos químicamente. Las nanopartículas tienen tres dimensiones a nanoescala, cada una de las cuales tienen tres dimensiones espaciales en el rango nanométrico.

La repetición y homogeneidad son parámetros clave para definir la nanoestructura de una superficie de implante pero estas son difíciles de cuantificar y son considerados parámetros morfológicos cualitativos. Si las nanoestructuras no son visibles claramente (no patrones, no partículas, textura insignificante) o no homogénea y repetitiva, la superficie debería ser considerada nanolisa.

5.2. MÉTODOS CUANTITATIVOS DE ANÁLISIS

Hay al menos tres métodos de análisis usados para valorar la nanotopografía de una superficie de implante.

5.2.1. Microscopio de fuerza atómica (AFM) puede en teoría resolver la resolución casi atómica de la topografía de la superficie, pero es menos útil para superficies oseointegradas en las que hay microrugosidades porque su microtopografía interfiere significativamente con la sonda de escáner piezoeléctrica vertical del AFM, la cual hace una valoración cuantitativa poco fiable ⁵⁷. Sin embargo, el AFM permite diferenciar superficies con diferentes grados de nanotexturización y puede ser valorado si es usado como un método cualitativo ⁵⁰.

INTRODUCCIÓN

5.2.2. La **interferometría de luz (IFM)** es una herramienta útil para la evaluación de los parámetros cuantitativos de la microtopografía de áreas más grandes, pero requiere una evaluación estándar y técnica de filtrado⁵⁷. La microrugosidad de la superficie podría interferir con la corriente de luz y registrar una sombra de su nanotopografía, similar a AFM es el uso de IFM para la evaluación de la nanotopografía requiere un original filtrado⁸⁵⁻⁸⁶.

5.2.3. El **SEM** es el “gold Standard” para la caracterización de la morfología a nivel micrométrico (SEM con fuente de tungsteno). El campo de emisión (FE) – SEM es requerido para incrementar la resolución analítica y para observar y caracterizar la nanotopografía y estructuras asociadas. Asociados a un detector auxiliar EDX esta técnica permite identificar eficientemente la composición elemental de las estructuras observadas. Asociado a un software con esta herramienta nos permite actuar en la morfología, su caracterización y la cuantificación de la topografía (cuantitativamente) ampos a nivel micrométrico y a nanonivel^{84,86}.

Para la caracterización de la topografía estas tres técnicas son complementarias y es necesario seleccionar las herramientas y métodos adecuados para estandarizar cualitativamente y cuantitativamente los parámetros.

La modificación a nanoescala de los implantes endoóseos podría afectar a la topografía y la química de superficie. Las modificaciones específicas del titanio podrían ser el objetivo de la modificación de la nanoescala. En realidad, una complicación de cualquier material y sus

INTRODUCCIÓN

características a nanoescala implica un inherente cambio químico en la mayoría de la superficie del material.

Albrektson y Wennerberg ⁴² dividen la calidad de la superficie del implante en tres categorías, propiedades mecánicas, propiedades topográficas y propiedades físico-químicas. Estas características están relacionadas y cualquier cambio en alguno de estos grupos podrá afectar a los otros. Esta importante observación es probablemente la más relevante en la discusión sobre las modificaciones de la topografía de la superficie de los implantes endoóseos.

Una de las frecuentes limitaciones que se encuentran en los estudios que comparan la topografía de nanonivel y micronivel es que es extremadamente difícil aislar químicamente los efectos inducidos por la nanotopografía. Cuando el control del nivel atómico de la materia reúne las propiedades de superficie son influenciadas por una cuantía de fenómenos que no siguen la mayoría de los comportamientos de la materia. Es muy difícil pero importante distinguir las distintas topografías y efectos específicos de los cambios en la energía superficial o reactividad química

87.

5.3. DESARROLLO DE LA NANOESTRUCTURA

La nanotecnología requiere de nuevas formas de manipulación de la materia a escala atómica. Varios enfoques son actualmente prevalentes en la aplicación experimental de los implantes endoóseos. Uno de los enfoques implica un método físico de compactación de las nanopartículas de TiO₂ contra la micro partícula en el campo superficial con granos a

INTRODUCCIÓN

nanoescala. Una ventaja de este método es que conserva la química de la superficie entre las distintas topografías ⁸⁸.

El segundo proceso, es el autoensamblaje molecular. Las monocapas de autoensamblaje (SAMs) son formadas por absorción química espontánea y empaquetamiento vertical que posiciona las moléculas en un sustrato específico exponiéndose sólo el final de la cadena del grupo en la interfase ⁸⁹. La exposición funcional de los grupos finales podrían ser unas moléculas osteoinductivas o célula adhesivas. Un ejemplo de esto, es el uso de los dominios de péptidos de las células adhesivas (RGD dominios) que se agregan a los SAMs compuestos por polietileno glicol (PGE) y aplicados en la superficie del implante ⁹⁰.

Un tercer método es el tratamiento químico de las diferentes superficies expuestas a los grupos reactivos de la superficie del material que crea una topografía nanométrica. Este método es popular entre los investigadores de implantes dentales. El tratamiento con NaOH cataliza la producción de las nanoestructuras de titanio hacia la superficie del titanio ⁹¹. Este tratamiento con una solución de NaOH produce una capa de gel de sodio con titanio en la superficie del titanio mientras que el H₂O₂ produce una capa de gel de titanio. El tratamiento con NaOH crea una capa de apariencia gel sobre el material permitiendo la deposición de la hidroxiapatita. Este comportamiento también ha sido visto para otros metales como el aluminio o incluso el zirconio ⁹²⁻⁹³. El óxido de titanio en nanotubos tratados químicamente con NaOH acelerado con cristales de HA en un cuerpo fluido simulado (SBF) ⁹⁴. La cinética de la formación de HA es significativamente acelerada por la presencia de las nanoestructuras

INTRODUCCIÓN

asociadas al tratamiento con NaOH. Se confiere ambos cambios químicos y topográficos.

Los tratamientos químicos (peroxidación H_2O_2) u oxidación ácida como con el ácido hidrofluorídrico también han sido usados para crear nanotopografías ^{92,95-96}. El uso de H_2O_2 con grabado ácido ha sido mostrado para crear nueva nanoestructuras de óxido de titanio amorfo en la superficie del implante ⁹⁶. Se ha encontrado que el tratamiento de la superficie del implante con H_2O_2/HCl ha incrementado la adsorción de RGD péptidos en la superficie seguido por la pasivación de las superficies (30% HNO_3) y tratamiento por calentamiento de las superficies ⁹⁷.

Estos tratamientos de superficies también incrementan la mineralización en el mismo orden. El tratamiento con ácido fluorhídrico también crea discretas nanoestructuras en el TiO_2 de las superficies chorreadas ⁹⁸. Varios estudios en cultivos celulares ⁹⁹⁻¹⁰⁰, investigaciones preclínicas ¹⁰¹ y estudios clínicos ³³ sostienen la observación que el tratamiento del ácido fluorhídrico del titanio con chorreado de arena es asociado a una agrupación más rápida de hueso en la superficie del implante. Pero estos cambios químicos complejos inducidos por estos métodos requieren una cuidadosa inspección.

La deposición de las nanopartículas en la superficie del titanio representan un cuarto planteamiento para conseguir nanocaracterísticas en los implantes dentales ¹⁰²⁻¹⁰⁴. La técnica de transformación sol-gel consigue la deposición de fosfato de calcio a escala nanométrica en la superficie del implante. La alúmina, titanio e incluso zirconia pueden ser aplicados ¹⁰⁵. Debido a las interacciones a escala atómica la adición muestra unas

INTRODUCCIÓN

interacciones físicas fuertes^{102,106,107}. En un enfoque modificado Nishimura y cols¹⁰⁸ recientemente demostraron que una directa aproximación al agrupar nanocaracterísticas CaPO_4 en una superficie con doble grabado ácido de titanio.

La deposición de nanopartículas de 20-40 nm en la superficie grabada del titanio permite un incremento del entrelazado mecánico del hueso en etapas tempranas de cicatrización ósea de los modelos de rata.

Una de las principales consideraciones relacionadas con el recubrimiento de las superficie del implante es el riesgo del desprendimiento de este recubrimiento y la posible toxicidad de los residuos. Esta cuestión fue dirigida por Gutwein y Webster¹⁰⁹ quienes evaluaron la relación entre el tamaño de la partícula, la viabilidad celular y proliferación, comparadas con partículas micrométricas. Las nanopartículas de titanio y alúmina tienen menos impacto negativo en la viabilidad y proliferación. Podría haber una posible ventaja en las modificaciones a nanoescala de las superficies usando métodos sol-gel. La cuantía de interacción de la alta densidad de electrones a nivel atómico puede hacer una alta fuerza de adhesión entre el sustrato y el recubrimiento a nanoescala. Ejemplos de esto, han sido reportados para el fosfato de calcio (CaP) con una discreta deposición cristalina (DCD) sol-gel del recubrimiento de la aleación del titanio en la superficie del implante¹¹⁰.

Un quinto enfoque para crear topografía a nanoescala en el titanio es el uso de métodos ópticos (litografía) que dependen de la longitud de onda específica para conseguir la adecuada modificación a nanoescala⁹¹. Estos enfoques hacen una labor intensiva que requiere considerable desarrollo

INTRODUCCIÓN

antes de trasladarlo a la clínica. El uso del láser para promover surcos a nivel micrométrico puede producir micromodificaciones pero no modificaciones a nanoescala ¹¹¹⁻¹¹². Otro método es la deposición de material en nanoescala en la superficie del implante mediante deposición de una corriente de iones (hidroxiapatita).

Todos son relevantes para la superficie de los implantes endoóseos y ejemplos de cada uno pueden ser identificados.

6. ESTUDIOS *IN VITRO* DE IMPLANTES CON NANOSUPERFICIE

En concreto, para la carga inmediata de los implantes endoóseos donde los componentes protésicos son instalados y cargados tempranamente después del procedimiento quirúrgico, se ha especulado que alteraciones en el diseño tanto del aspecto quirúrgico como en el de los procedimientos protésicos, así como, el diseño de los implantes, podrían afectar significativamente a los resultados del tratamiento a corto y largo plazo.

Desde la perspectiva del diseño del implante hay dos enfoques incluyendo los campos de biomateriales y biomecánica, que han sido los mayormente utilizados; el diseño del cuerpo del implante y las modificaciones de la superficie.

Aunque hay resultados contradictorios de investigaciones y protocolos con respecto a la carga inmediata o temprana de los implantes endoóseos ¹¹³⁻¹¹⁴. Es obvio que en lugar de estar basados en buenos diseños *in vitro*, *in vivo* y resultados clínicos, la motivación principal para los diseños de

INTRODUCCIÓN

implantes ha sido la alteración de los protocolos para disminuir el periodo que requiere el hueso para su cicatrización después de la colocación del implante ¹¹⁵⁻¹²³.

Sin embargo, no han sido pocos los diseños de implantes y variaciones de los biomateriales (especialmente nuevas superficies tratadas) que han sido caracterizadas antes de su comercialización ^{43,58}. Las limitaciones en los diseños anteriores de implantes, han sido rara vez investigadas para permitir un informe razonable para sus sucesores, resultando una pauta empírica para la mayor parte de las modificaciones de implantes.

Aunque la superficie del implante es el primer componente en interactuar con el huésped, las modificaciones de la superficie han sido exhaustivamente investigadas en un intento de incrementar el ratio de cicatrización del hueso y por consiguiente permitir a los clínicos colocar implantes dentales con carga inmediata o temprana. Incrementando las propiedades de biocompatibilidad y oseointegración se podría promover una mayor oseointegración del hueso y aposición que permita una rápida fijación biológica del implante al hueso ¹²⁴.

De acuerdo con la literatura, las superficies maquinadas junto con una variedad de técnicas o la incorporación de cerámicas bioactivas en la superficie, favorecen el anclaje y estabilidad biomecánica ^{43,58,125}.

Además de los efectos de superficies específicas en la cicatrización inicial del hueso, las propiedades mecánicas y su evolución en la implantación *in vivo* tales como la estabilidad primaria deberían ser

INTRODUCCIÓN

investigados para evaluar las modificaciones en los protocolos de colocación quirúrgica y restauración protésica.

Desde un punto de vista físico, una superficie debe definirse como una pronta interrupción de los átomos. Esta pronta interrupción resulta de las diferencias entre la superficie y la gran cantidad de propiedades electrónicas que llevan a diferentes comportamientos físico-químicos entre las dos regiones del material. Aunque desde un punto de vista teórico los diferentes métodos de modificación utilizados por la ingeniería de la superficie de los implantes podría conducir a diferentes y únicas propiedades de superficie. Estas diferentes propiedades físico-químicas pueden potenciar a cambios en la respuesta huésped-implante. Así, los nuevos tratamientos de superficie deberían ser analizados como nuevos biomateriales, como ejemplo, la alteración en la topografía de la superficie o la incorporación de cerámicas bioactivas como recubrimientos que han sido investigadas y utilizadas a gran escala por los clínicos implantólogos ^{43,58,124-127}.

El resultado de los test jerarquizados es útil en casos donde las modificaciones de la superficie son comparadas con previas superficies que han sido un éxito durante varios años así que, si una nueva superficie o biomaterial no tiene al menos un equivalente cuando es evaluado *in vitro* e *in vivo* en modelos de laboratorio, los protocolos largos y complejos de investigación clínica deben ser evitados. Los tests *in vitro* y los modelos *in vivo* de laboratorio a menudo consisten en evaluar los efectos de las nuevas superficies versus superficies control (en este caso mecanizadas o superficies modificadas con titanio) en cultivos celulares ¹²⁸.

INTRODUCCIÓN

En los cultivos celulares se intenta rastrear a la morfología de la célula, adhesión, migración, proliferación o muertes como una función de los agentes potencialmente tóxicos derivados del biomaterial ¹²⁴.

Aunque las evaluaciones de los cultivos celulares *in vitro* han sido utilizados para hacer una evaluación útil y preliminar de nuevos biomateriales y su biocompatibilidad relacionada con la seguridad, los resultados obtenidos en los cultivos celulares no han sido completamente correlacionados con los resultados *in vivo* ¹²⁸.

Específicamente, la evaluación del comportamiento celular asociado con la superficie de los implantes por si, no significa que pueda representar al ecosistema dinámico del hueso *in vivo* con el biomaterial y múltiples conclusiones concernientes al potencial *in vivo* basadas en test *in vitro* deberían ser tomadas como especulaciones. La validez debe ser basada en modelos animales y subsecuentes ensayos clínicos. No obstante, los cultivos celulares han sido útiles como una primera evaluación de biocompatibilidad relacionada con la seguridad de los diseños nuevos de biomateriales.

Las modificaciones en la superficie de los implantes a través de procesos químicos pueden conducir a la fabricación de productos potencialmente tóxicos para la célula ¹²⁹⁻¹³¹. El contacto directo con una difusión agar y un extracto en dilución son los primeros ensayos de histocompatibilidad, donde los procedimientos estandarizados permiten su comparación.

INTRODUCCIÓN

Merece la pena mencionar que la organización de la Salud en los Estados Unidos (Food and Drug Administration), Brasil (National Agency of Sanitary Vigilance), Europa, y otros países, requieren ensayos para la regularización y comercialización de los biomateriales y componentes médicos ¹³²⁻¹³³.

Por otra parte, aunque la seguridad de los biomateriales sea actualmente probada en test *in vitro*, las agencias estatales de control y organismos sanitarios de carácter científico como el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos han expresado su interés en desarrollar más modelos complejos de laboratorio basados en métodos de prueba. El intento, es desarrollar modelos que son más representativos y predecibles del comportamiento *in vivo*, como los cultivos de órganos representando contenidos celulares y arquitectura igual al del tejido huésped.

El desarrollo de cultivos de hueso requieren del mantenimiento en tres dimensiones del hueso y su contenido celular y extracelular en el entorno de laboratorio, sin embargo, este proceso todavía es difícil dado la complejidad del mantenimiento de los órganos. En un futuro se desarrollará más estas técnicas para permitir reducir costes y tiempos en la investigación, pero todavía queda un largo camino.

Para la aplicación experimental de las nuevas superficies de implantes hay distintos métodos de procesos ³⁷:

1. Compactación de partículas en grano contra partículas de la superficie.

INTRODUCCIÓN

2. Moléculas de autoensamblaje donde el final de las cadenas moleculares se sitúan en la interfase. Pueden ser moléculas osteoinductivas.

3. Un tercer método, es el tratamiento químico de las diferentes superficies expuestas a los grupos reactivos de la superficie del material que crea una topografía nanométricas (sol-gel).

4. Tratamientos químicos, como el grabado ácido con ácido fluorhídrico o peroxidación con H_2O_2 . En este sentido, Lamolle y cols.¹³⁴ estudiaron la modificación de la superficie del titanio en estudios *in vitro* con 0,2% de ácido fluorhídrico que está influida por el tiempo y la topografía inicial de la superficie. Habrá menos flúor a mayor tiempo de grabado. Las superficies con mayor exposición al grabado tienen menor citotoxicidad. En cuanto a la expresión del RNA no hay diferencias significativas entre los grupos.

5. Deposición de partículas en la nanosuperficie mediante la técnica de transformación sol-gel permite la deposición de fosfato de calcio, alúmina, titanio e incluso zirconio. También han desarrollado técnicas de grabado ácido con la deposición de partículas combinadas. Mendoza y cols.^{37,84} compararon la modificación de la superficie con óxido de aluminio que mejora la diferenciación celular *in vitro e in vivo*. Esta superficie presenta mayor torque de remoción y BIC en comparación con grupos control.

En otro estudio *in vitro* Bucci-Sabattini prueban con 96 implantes comercializados a los que sumerge en cultivos celulares. Muestra que la nanorugosidad homogénea y la baja impregnación del fosfato de calcio

INTRODUCCIÓN

(CaP) afecta *in vitro* al comportamiento celular comparado con otra superficie rugosa de control (alúmina y grabado ácido), La importancia de la nanotopografía y la química de la superficie en las reacciones celulares está por determinar y se hipotetizan acciones cruzadas.

6. Métodos ópticos.

7. Corriente de iones OH apatita.

Las superficies mecanizadas son las elegidas como grupo control en el desarrollo de los proyectos de investigación, porque están ampliamente representadas en la clínica y por la literatura.

6.1. BIOMIMÉTICA Y NANOTECNOLOGÍA

La modificación del hábitat natural de las células puede ser conseguida mediante la nanoescala. Las modificaciones a nanoescala de la superficie del implante podrían contribuir al mimetismo de los hábitats celulares para favorecer el proceso rápido de la agrupación ósea. Por ejemplo, la adhesión celular a la base de la membrana, es un ejemplo de la biomimética a nanoescala. La estructura del suelo del epitelio de la membrana contiene poros de aproximadamente 70-100 nm. Sugiere que la rugosidad del hueso es de aproximadamente 32 nm en el rango nanoescala de las actuales investigaciones en nanotecnología. Estos ejemplos *in vivo* demuestran una disposición anisotrópica de las nanocaracterísticas¹³⁵⁻¹³⁹.

Intencionadamente colocando estructuras moleculares a tal resolución en los implantes endoóseos pueden conseguir una disposición anisotrópica.

INTRODUCCIÓN

El resultado podría permitir cambios en las propiedades físicas incluyendo magnéticas, catalíticas, ópticas, eléctricas, mecánicas y biológicas cuando son comparadas con la formulación convencional del mismo material ¹⁴⁰.

Kubo y cols. ¹⁴¹ sugieren en su estudio *in vitro e in vivo*, en el que realizan cultivos de osteoblastos con discos de titanio de distinta topografía: micropits, micropits más nanonódulos de 100 nm, micropits más nanonódulos de 300 nm y micropits con nanonódulos de 500 nm, a modo de conseguir una topografía nano-híbrida con características de las superficies a nivel micro y nanoescala que imitan a las matrices biomineralizadas.

Estos investigadores llegan a la conclusión de que es posible alcanzar con los materiales un cierto grado de biomimetismo, en el que los nanonódulos creados consiguen exhibir una morfología y tamaño similar a las proteínas globulares durante la mineralización y que llegan a ser una barrera biológica en los osteoblastos. También hallaron que hay una correlación invertida entre la proliferación de los osteoblastos y la diferenciación. Por ejemplo, las superficies de biomaterial con texturas rugosas incrementan el sustrato tisular de la interfase y promueven la diferenciación osteoblástica. Sin embargo ello reduce la proliferación osteoblástica y por lo tanto la masa de hueso alrededor de la superficies rugosas es menor que las de superficies lisas relativamente. Este estudio también revela que aunque haya un incremento de la rugosidad de la superficie comparado con las superficies de micropits, la adición de nanonódulos a los micropits mejoran la proliferación y diferenciación de los osteoblastos ¹⁴¹.

INTRODUCCIÓN

Los parámetros biológicos de los osteoblastos testados, generalmente corresponden a los que tienen picos de 300 nm. Este hallazgo es opuesto a aquel que se ha conocido con respecto a las relaciones si la escala de la topografía es mayor a 1 μm . Un reciente estudio demuestra que las nanocaracterísticas afectan a las células osteoblásticas y su diferenciación y que los nanopits conseguidos en un relativo desorden fueron más efectivos implicando la importancia de la mímica en el diseño encontrado en la naturaleza. Las nanoestructuras creadas en este estudio reproducen íntimamente la morfología de la biomineralización exhibiendo los nanonódulos uniformemente pero en una forma irregular y ligeramente desordenados en tamaño. Esto podría incrementar la cantidad de los osteoblastos en las superficies con nanonódulos, como resultado del incremento de la proliferación celular podría promover las interacciones intercelulares y es posible que haya un efecto sinérgico en su diferenciación.

Asumen además, que el efecto combinado de incremento de la interfase mecánica hueso-titanio y la función aumentada de los osteoblastos es responsable de mejorar la fuerza de integración del hueso-titanio en la cual, el tamaño de los nanonódulos regula la función de los osteoblastos, pero no la interfase mecánica estudiada en modelos de fémur de rata. En los modelos, la fuerza de integración del hueso-implante se incrementó más de tres veces para los implantes con micropits y 300 nm nanonódulos comparados con los implantes con micropits solamente.

En cuanto a los fibroblastos causantes de la falta de oseointegración del implante, parecen responder más sensiblemente a los pits de 30 nm que a los de 160 nm con respecto a la células, por lo que se sugiere promover la

INTRODUCCIÓN

creación de una superficie micro-nano-híbrida que favorezca a ciertas células selectivamente.

Es un desafío crear nanocaracterísticas que imiten las estructuras biológicas. Las características nanonodulares presentan parecido con las moléculas globulares que parecen vincular a las proteínas observadas en los tejidos y matriz de las superficies durante la biomineralización.

6.2. LA RESPUESTA CELULAR A LA NANOTOPOGRAFÍA

La superficie con nanotopografía parece afectar a las interacciones celulares en las superficies y alterar el comportamiento celular cuando se comparan con la topografía convencional. La nanotopografía específica afecta al comportamiento celular y ha sido demostrado, usando un amplio rango de diferentes tipos celulares incluyendo células epiteliales, fibroblastos, miocitos y osteoblastos. La superficie nanoestructurada posee propiedades únicas que alteran la adhesión celular mediante mecanismos directos (interacciones célula-superficie) e indirectas (afectando a las interacciones proteína-superficie). Hay evidencia recogida usando varios modelos y sistemas de superficie ¹⁴²⁻¹⁴³.

6.2.1. Interacciones proteína-superficie: humectancia de superficie

Se cree, que los cambios en la interacción inicial entre la proteína-superficie controlan la adhesión de los osteoblastos ¹⁴⁴. Éste es un aspecto crítico del proceso de oseointegración. Cuando los implantes toman contacto con el medio biológicos, la adsorción de proteínas (plasma, fibronectina) que ocurre inmediatamente mediará la subsecuente adhesión celular y la proliferación. Las células cubiertas por dominios de proteínas

INTRODUCCIÓN

de la matriz extracelular contienen receptores calificadas como receptores de integrina que transmiten señales a través de la colección de proteínas en la cara de contacto calificadas como contactos focales ¹⁴⁵.

Los efectos de superficie son, a menudo, mediados a través de las integrinas que confieren los dominios de péptidos adhesivos celulares (RGD) en las proteínas de las células ¹⁴⁶. El motivo RGD de las proteínas de adhesión de las células como la fibronectina o vitronectina son importantes en la mediación de la adhesión celular de los osteoblastos y otras células con las superficies de materiales sintéticos ¹⁴⁷. Las nanocaracterísticas podrían alterar la conformación de estos RGD que contienen proteínas, como un fenómeno conocido que afecta a la adhesión celular y su comportamiento ¹⁴⁷.

Cambiando la energía superficial o humectancia de un biomaterial puede representar un clásico enfoque para alterar las interacciones de la célula con la superficie. La adsorción de la matriz extracelular de proteínas en la superficie (modulada por la adhesión celular) es dramáticamente afectada por la energía superficial. Muchos estudios de SAMs han demostrado que los grupos hidrofóbicos son más probables que adsorban alúmina y que esta alúmina no es reemplazada por ECM proteínas bloqueando la adhesión celular. Las superficies hidrofóbicas adsorben fibrinógeno, mientras que las superficies hidrofílicas permiten un intercambio de la alúmina adsorbida gracias a ECM proteínas ¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

La topografía a nanoescala es un modo poderoso de alterar la interacción de proteínas con la superficie. Webster y cols. ¹⁵⁰⁻¹⁵¹ observaron un incremento de la adsorción de vitronectina en las superficies con

INTRODUCCIÓN

nanoestructura cuando son comparadas con superficies convencionales. Ellos incluso encontraron un incremento de la adhesión de los osteoblastos cuando son comparados con otros tipos de células como los fibroblastos. Otro estudio sugiere una mayor adsorción de fibronectina en superficies SAMs hidrofílicas con una gran adhesión focal ⁸⁹. Lim y cols. ¹³⁸ relacionan más directamente la adsorción de proteínas, la adhesión celular y el proceso activo de acoplamiento midiendo la adhesión focal incrementada en actividad (FAK).

En un estudio usando SAMs biofuncionalizadas con RGD, Cavalcanti Adam y cols ¹⁴⁷ también encontraron que el espacio entre las nanocaracteres modulan la adhesión focal (FA) formando cultivos celulares de 58 nm en nanopatrón formando normal FA mientras que aquellos cultivos con 108 nm de nanopatrón fracasaban en el desarrollo de FA. La rugosidad de superficie a nivel nanoescala es importante para determinar las interacciones de proteínas y dirige la actividad celular controlando la formación de tejidos en la superficie de los implantes ¹⁵².

6.2.2. Adhesión celular, proliferación y motilidad

Sin tener en cuenta la adsorción de proteínas en superficie, las células son sorprendentes en su habilidad para detectar nanoestructuras. Las nanocaracterísticas de la superficie afectan a ambos, adhesión celular y motilidad celular. Ambos rasgos celulares son atribuidos en parte, a la función de las integrinas. Subrayando la influencia de la topografía del sustrato influencia en el comportamiento celular por ambas interacciones directas e indirectas. Las interacciones indirectas son representadas por la interposición de proteínas adherentes descritas abajo. Las interacciones directas implican a los receptores de integrina con la superficie podrían

INTRODUCCIÓN

incluso transmitir señales de control de la adhesión, proliferación y motilidad ¹⁵³.

Las nanocaracterísticas en superficies aloplásticas podrían tener atributos únicos que afectan a las interacciones celulares. Ambos, la dimensión y la densidad de las nanocaracterísticas, afectan al comportamiento celular ¹⁴⁷. En una investigación bien controlada de la estructura del titanio, Andersson y cols. ¹⁵⁴ compararon la morfología celular y la producción de citosina en los sustratos de titanio con 15 μm de ancho y 185 nm de profundidad de ranura contra sustratos de titanio de 100 nm de alto y 168 nm de diámetro de los pilares hemisféricos. Las células aparecen parcialmente alineadas a las ranuras y tienen una producción de citoquinas similar a las encontradas en las superficies lisas. Las células de los pilares hemisféricos tuvieron un área más pequeña y mayores proyecciones comparadas con las otras células. Los cambios morfológicos son correlacionados con la secreción disminuida de las proteínas. Se sugiere que 70-100 nm característica en una superficie de implantes son escalonadas para funcionar directamente con la adhesión focal de las células.

Las células responden de forma diferente a la escala de rugosidad. La adhesión de la célula osteoprogenitora fue aumentada con la superficie poli-L-lactide (PLLA) y poliestireno (PS) a nanoescala y microescala comparada con superficies lisas. OCT-1 osteoblastos crecen a lo largo de la superficie con dos superficies a diferente nanoescala (PLLA) y crecimiento en los pits en la escala microscópica de PS ¹⁵⁵.

INTRODUCCIÓN

Conclusiones similares han sido hechas cuando se comparan nano y microescala con los efectos de la adhesión celular de los osteoblastos y su proliferación. Algunos grandes detalles de esta relación entre nanocaracteres de superficie y adhesión celular están emergiendo. Teixeira y cols.¹⁵⁶ han demostrado que el puente de células en patrones de escala submicrón estaban limitados al sustrato-proteínas de adsorción en lo más alto de las crestas. Las restricciones geométricas impuestas por la característica de la topografía son más pequeñas que las de la arquitectura de la adhesión focal (aprox. 300 nm) actualmente confiere una adhesión de la célula encima de la característica topográfica. No obstante, los patrones a nanoescala, la ocupación de la integrina en la adhesión focal podría ser espacialmente segregada mientras que en las crestas a microescala no hay restricciones en el ligando-integrina. Mientras la actual comprensión de los efectos nanotopográficos en el comportamiento de la adhesión de los osteoblastos requiere mayores clarificaciones. La nanotopografía debería trabajar en una escala lineal que facilite las señales de mecanotransducción de los osteoblastos.

La investigación actual demuestra que la proliferación celular es restringida a las superficies en nanoescala, así, Dalby y cols.¹⁵⁷ investigaron en osteoblastos humanos primarios el comportamiento celular en las superficies con nanopits. La alta densidad de los pits reducían la proliferación celular y la colección de nanopits ordenados fueron más efectivos. La randomización de los pits permite mayor proliferación celular.

La nanotopografía presenta una oportunidad para modular la adhesión celular y la proliferación ambos positivamente y negativamente. Cuando

INTRODUCCIÓN

Lim y cols.¹³⁷ compararon la adhesión de los osteoblastos en sustratos de PLLA con características de 3-45 nm, demostraron que la adhesión celular era positivamente afectada por la nanotopografía y dependiente de la química de la superficie.

Lim y cols.⁹⁴ demostraron más allá que los pits de 14-29 nm favorecían el soporte de la adhesión de las células y la señalización de la integrina cuando se comparan con 45 nm pits. En contraste, Cai y cols.¹⁵⁸ no encontraron mayores diferencias en la adsorción de fibronectina o proliferación celular de 2 vs. 20 nm en láminas de titanio. Podría haber un tipo de célula específica que responde a las nanocaracterísticas de la superficie dada.

Teixeira y cols.¹⁵⁹ han mostrado, incluso, que dependiendo de las condiciones de los cultivos celulares, las integrinas celulares se alinean de forma paralela o perpendicular con las nanocaracterísticas isotrópicas. Las respuestas celulares a nanoescala y topografía submicroscópica dependen del contexto. Dando una naturaleza relativamente anisotrópica de los sustratos celulares naturales, el significado de estos hallazgos permanecen por definir. No obstante, estos y otros estudios muestran que la adhesión celular a través de las integrinas es sensible a las características a nanoescala.

La adhesión celular a la nanotopografía podría poseer alteraciones de la motilidad. Recientes referencias han demostrado que los fibroblastos y MSCs presentan motilidad y una subrayada variedad a lo largo del pequeño rango de las nanoestructuras^{157,160}. Hansen y cols.¹³⁶ cultivaron MC3T3-E1, células osteoblásticas en las superficies nanotopográficas (11-38 nm

INTRODUCCIÓN

islas grandes). Usando un microscopio de fuerza atómica (AFM) midieron los módulos de los valores celulares de las células de la superficie con nanocaracterísticas comparadas con células en superficie lisas control. Estos investigadores concluyen que los efectos de la topografía afectan a las propiedades mecánicas de la célula individual, lo que puede ser atribuido al resultado del remodelado de la integrina y de su citoesqueleto o cambios más complejos en la membrana celular. La habilidad para controlar la motilidad celular o proliferación podrían ser valoradas en los futura ingeniería de implante-hueso-mucosa y su interfase mucosa epitelial en el pilar del implante dental.

6.2.3. Proliferación

Aparentemente las características a nanoescala pueden incrementar la proliferación de las células adherentes. Zhao y cols.¹⁶¹ usaron tres enfoques diferentes (mecanización electroquímica, anodización y grabado químico) para reproducir las estructuras a escala submicroscópica en superficies de titanio y observaron una relación inversa entre la proliferación celular y la diferenciación celular, con la disminución de las características de superficie. Webster y cols.¹⁵¹ también observaron incrementos de proliferación de osteoblastos en la nanoescala en el material testado (alúmina, titanio e hidroxiapatita).

Todavía no se comprende completamente cómo las nanoestructuras pueden modular la respuesta de la adhesión de los osteoblastos. A niveles más simples, el ratio de proliferación de las células adherentes ha sido medido por un índice de histocompatibilidad. Se sugiere el concepto de que las señales de la superficie y la célula resultan en un incremento del ratio de proliferación. Estos mecanismos que afectan a este proceso no están

INTRODUCCIÓN

definidos, sin embargo, pueden especularse que muchos de estos eventos asociados con adhesión pueden afectar a la señalización del control de la proliferación. Un ejemplo de esto, es la acción cruzada entre las señalizaciones de la integrina y la quinasa MAP predominante afectando a la proliferación celular ¹⁶².

6.2.4. Expresión genética en nanosuperficies

Los estudios *in vitro* de las células derivadas del hueso que crecen en superficies de titanio variando la rugosidad, han reportado cambios en la morfología de los osteoblastos, proliferación, diferenciación y producción de mediadores solubles ¹⁶³. Sin embargo, el rango de los eventos genéticos subyacentes de los efectos de las diferentes características de superficie de los implantes de titanio no es conocida todavía. Gracias a la tecnología postgenómica, ahora es posible seleccionar el ADN para ser utilizado simultáneamente en la evaluación de miles de genes. En el estudio de Brett analizan los efectos de las superficies en la morfología, adhesión y proliferación del hueso alveolar y por primera vez los cambios específicos en el perfil de expresión génica en respuesta con estas superficies de distinta rugosidad. Son analizadas las superficies de titanio de superficie pulida, chorreado de arena y grabado ácido y plasma spray de titanio. Siendo la superficie SLA, la que tiene mayor expresión genética que la superficie pulida.

Los análisis de los genes específicos, los cuales responden, a las dos superficies similares comparadas con la superficie pulida, subraya que hay genes que han jugado un papel importante en parte de la interacción del hueso y el titanio (como los factores de crecimiento de los fibroblastos) y también identifica y numera otros que hasta ahora no estaban implicados en

INTRODUCCIÓN

este proceso. Por ejemplo, el axl/UFO receptor una tirosina quinasa que encontraron que estaba marcadamente superior en ambas superficies relativas a la superficie pulida a las 3 y 24 horas, podría estar implicado en la diferenciación de los osteoblastos que los pericitos circulantes. Este resultado fue confirmado en experimentos independientes usando RT-PCR. Otros genes incluyendo la caspasa, proteínas intermedias filamento y moléculas respuesta al estrés, fueron encontradas en SLA y superficies TPS comparadas con la superficie pulida y estas podrían jugar un papel importante en la mediación de la oseointegración de los implantes ¹⁶⁴.

6.3. SELECTIVIDAD DE LA ADHESIÓN

Una característica interesante de las superficies a nanoescala es la selectividad de la adhesión celular. Varios investigadores han demostrado la relativa disminución de la adhesión de los fibroblastos comparados con la adhesión de los osteoblastos cuando las nano y microestructuras de las superficies son evaluadas ¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. Por ejemplo, en los materiales de tamaño nano el ratio de afinidad entre los osteoblastos y fibroblastos es de 3 a 1. En los materiales convencionales el ratio era de 1 a 1 ¹⁵¹. Resultados similares con otros tipos de células como las células del músculo liso o condrocitos han sido referenciados ¹⁶⁷. Esto podría tener importantes implicaciones en la especificación de la respuesta de los tejidos del hueso o superficies mucosas en los implantes dentales.

La adhesión bacteriana y proliferación está también disminuida en los materiales con nanofase ¹⁶⁸. Disminuyendo la colonización bacteriana de nanoestructuras de TiO₂ y ZnO es observada que incluso estas superficies promueven adhesión osteoblástica y diferenciación. Estas iniciales

INTRODUCCIÓN

observaciones implican que deben ser explorados el desarrollo de los implantes en términos de acumulación de biofilm y periimplantitis.

La función de otros tipos celulares con superficies nanoestructuradas ha sido también dirigida por Webster y cols.¹⁵⁰ que midieron la superficie a nanoescala y el incremento de la función de los osteoclastos mediante la resistencia al tartrato de fosfatasa ácida (TRAP) y la síntesis y formación de pits de reabsorción. La síntesis de TRAP en la nanofase de hidroxiapatita era más que el doble de lo medido en hidroxiapatita convencional. El incremento de la actividad osteoclástica podría ser importante en la formación y mantenimiento de la salud del nuevo hueso yuxtapuesto al implante dental.

6.4. DIFERENCIACIÓN

Para el soporte de la adhesión específica de los osteoblastos y la proliferación celular es importante el proceso de oseointegración, que las células mesenquimatosas se diferencian rápidamente a lo largo del linaje de los osteoblastos. Indicaciones iniciales de la topografía a nanoescala y sus ventajas son indicadas por Webster y cols.¹⁶⁹ que revelan que la fosfatasa alcalina sintetizada y el contenido de calcio mineral incrementan las capas de células formadas en los materiales de nanotamaño después de 21 y 28 días.

Para datar varios estudios han evaluado los patrones de expresión genética indicativos de la diferenciación de los osteoblastos en las superficies nanoestructuradas. La osteopontina inmunotiquetada y la BSP fueron encontradas en altas concentraciones en las superficies

INTRODUCCIÓN

nanoestructuradas. Isa y cols.¹⁷⁰ compararon la diferenciación celular de las células del mesénquima del paladar cuando son cultivadas en una superficie hidrofílica a escala microscópica con titanio comercialmente puro (cpTi) o superficie a nanoescala de cpTi. Ambas superficies suponen diferenciación osteoblástica, sin embargo, la expresión de Runx2 (la llave del factor de transcripción controladora de la diferenciación osteoblástica) fue incrementada solamente a nanoescala. Un reciente estudio *in vitro e in vivo* ha demostrado la regulación del Runx2. También otros genes son regulados en superficies nanoestructuradas como respuesta a postniveles de Runx2 como los genes BSP, OPN, OCN.

La formación de hueso incrementado fue medido en modelos animales en una serie de estudios del mismo grupo, encontraron una formación temprana y un incremento del torque de remoción cuando las superficies de implantes tenían añadidas nanohidroxiapatita o titanio¹⁷¹.

6.5. LA ALTERACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE LA SUPERFICIE

Las modificaciones a nanoescala en la superficie del implante podrían alterar la reactividad de la superficie de los implantes. Existe literatura que sugiere que una pequeña adhesión del hueso ocurre en los implantes endoóseos particularmente durante las fases iniciales de la formación de hueso¹⁷². Las modificaciones a nanoescala parecen cambiar la reactividad química en la mayoría de los materiales. Ellingsen¹⁷³ demostró que la precipitación de fosfato de calcio en titanio con chorreado de arena fue alterada de forma espectacular por el tratamiento de superficie con ácido fluorhídrico (HF) que crea superficies con características nanotopográficas. Cuando la interacción física de tales discos de titanio con el hueso fueron

INTRODUCCIÓN

medidos con el test pull-off, era evidente la adhesión del hueso a la superficie de titanio tratado con HF¹⁷⁴. La adhesión del hueso podría ser un beneficio atribuido a los implantes con rugosidad a nanoescala.

Las características biomiméticas de las modificaciones a nanoescala de los tejidos endoóseos con la interfase implante albergan incluso interacciones moleculares (no celulares) con los tejidos. Davies^{64,172} describió la formación de hueso/implante en superficies sólidas como un proceso en cuatro fases que comprenden la adsorción del hueso no colágeno de proteínas a la superficie sólida. El proceso crítico es la iniciación de la mineralización por la adsorción de proteínas y la directa mineralización de las superficies incipientes. Un reciente estudio de Mendes y cols.¹¹⁰ concluye que los tradicionales materiales litomórficos “bioactivos” como CaPs y los vidrios bioactivos no obligatoriamente promueven adhesión ósea, pero esta superficie podría tener una complejidad submicrón en la superficie, sobre la cual, la línea de matriz de cemento podría depositarse y con la cual puede interactuar. La topografía a nanoescala podría proporcionar superficies biomiméticas que permiten la formación de hidroxiapatita mineral y guiar las fases orgánicas de la mineralización de hueso¹⁷⁵⁻¹⁷⁶.

6.6 EL VALOR RELATIVO DE LA RUGOSIDAD A NANOESCALA Y ESCALA MICRON

El desarrollo de una interfase implante/hueso puede estar influenciada por ambos parámetros topográficos en nanoescala y micro-escala. El papel de los parámetros en la superficie (ambas química y topográfica) requiere la consideración de interacciones moleculares (iónicas y biomoleculares)

INTRODUCCIÓN

con la superficie, los fenómenos de adhesión celular y las características biomecánicas locales que se establecen en la interfase. Es claro que la modificación a nanoescala afectará a la reactividad química de la superficie de implantes endoóseos y alterar las interacciones iónicas y biomoleculares con la superficie. Los cambios propuestos incluyen una mejora de la humectancia, alteración de la adsorción de las proteínas y los fenómenos de la mineralización. Los cambios en la humectancia y adsorción de proteínas llevan a la alteración de la adhesión celular y probablemente implican a los receptores de integrinas y no integrinas. El potencial para la mineralización y el crecimiento epitáctico de los cristales podrían alterar el medio biomecánico en la cicatrización del implante a favor de la estabilidad.

Varios estudios sostienen el concepto de que la nanotopografía mejora la diferenciación osteoblástica, la cual, incluso podría promover estabilidad y alteraciones favorables en un medio biomecánico para la cicatrización. Sin embargo, la inicial estabilidad clínica podría requerir adicionales consideraciones en la micro-escala topográfica y en el diseño de los implantes. Las investigaciones pioneras de Meirelles y cols.¹⁷¹ sugieren que la topografía a nanoescala por si sola, no es suficiente para asegurar una robusta oseointegración. Las investigaciones han aislado la nanotopografía como una variable experimental en la oseointegración y han requerido una consideración adicional para la estabilidad de los implantes endoóseos. Es posible que la rugosidad a micro nivel sea un valor adicional en el proceso de oseointegración. La consideración teórica de cómo los tejidos forman entrelazados con los elementos a nivel microscópico, y cómo la estimulación mecánica de los tejidos formados es impartida por dichos elementos, representa la idea de que podría no ser totalmente

INTRODUCCIÓN

desplazada por las modificaciones nanotopográficas en las superficies de los implantes⁶³⁻⁶⁴.

7. ESTUDIOS *IN VIVO* DE IMPLANTES CON NANOSUPERFICIE

Siguiendo a las pruebas *in vitro* del laboratorio para la seguridad general de los nuevos biomateriales, son necesarios los estudios e investigaciones en modelos *in vivo*. Varios modelos animales y protocolos quirúrgicos han sido utilizados para evaluar la respuesta del huésped al implante endoóseo^{35,58,125,177-182}.

Aunque el desarrollo de la literatura en el campo ha sido muy extenso, las variaciones en la cicatrización de la herida y la cinética del hueso, debido a las propiedades fisiológicas de los diferentes sitios quirúrgicos y especies de animales, no han sido suficientemente caracterizados para permitir una directa comparación uno a uno entre los modelos animales y los datos de extrapolación a los escenarios clínicos en humanos¹⁷⁸.

No obstante, los modelos animales son de vital importancia cuando los nuevos biomateriales y sus diseños son comparados con previos diseños investigados de conocidos resultados clínicos. Los animales que usamos más frecuentemente en la investigación de los implantes dentales son las ratas, conejos, ovejas, perros, cerdos y primates. Aunque los atributos tomados en consideración para determinar que modelo de animal es más apropiado para cada protocolo en particular son similares a los humanos bajo condiciones fisiológicas y patológicas tales como, la disponibilidad de un mayor número de especímenes a lo largo del tiempo¹⁸³.

INTRODUCCIÓN

Otras consideraciones incluyen la aceptación por la sociedad, el coste, la disponibilidad, la edad, la talla, tolerancia a la cirugía y mantenimiento así como, diferentes leyes de protección de animales en diferentes países.

Las ratas son el animal de elección por su relativo bajo coste, facilidad de manejo y la tibia y fémur son el sitio elegido para la colocación de implantes. Hay diferencias significativas de la macroestructura del hueso y microestructura, pero la extrapolación es posible aunque debe ser cuidadosamente realizada. Los modelos de perro en su región premolar/fémur y tibia (por gran cantidad de hueso trabeculado) son ideales para realizar los test. El cerdo también se comporta de la misma forma. Aunque ambos constituyen un material de laboratorio más costoso y difícil de mantener.

Respecto a los modelos animales, se sabe que la extrapolación de los resultados a los distintos escenarios humanos es todo un desafío. Los parámetros que deben ser evaluados son: los parámetros estáticos y dinámicos, además del test de biomecánica para poder establecer correlación para los distintos diseños de superficie.

En las comparaciones *in vivo* entre diferentes superficies de implantes tienen componentes histométricos y biomecánicos. Los componentes histomorfométricos permiten establecer la respuesta del implante, biocompatibilidad e información de la oseoconductividad. Estudia la evaluación de parámetros estáticos como el BIC, la densidad de hueso y la cantidad y tipo de contenido celular. Los parámetros dinámicos son el MAR (ratio de aposición mineral) y los test biomecánicos de Push-out fuerza, Pull-out fuerza, torque del fallo de la interfase¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

INTRODUCCIÓN

El contacto hueso-implante (BIC), desde un punto de vista estructural, la cantidad de BIC debe ser supeditada a la calidad de soporte estructural y los alrededores del implante. Con menos hueso y con mayor magnitud de propiedades mecánicas, puede ser más deseable que un implante rodeado por más hueso con menos propiedades biomecánicas. Esto es debido a que el hueso tiene la habilidad de remodelado y en las regiones de gran estrés y concentración del implante pueden ser desfavorables si existen malas propiedades mecánicas.

Los estudios respecto a los efectos de diferentes superficies en la dinámica cicatrización del hueso han sido exitosos en indicar las relaciones entre MAR y los parámetros estáticos como la densidad ^{129-130,187}. Desafortunadamente, la literatura respecto a la dinámica de cicatrización alrededor de diferentes superficies es muy amplia y contradictoria ¹⁸⁷⁻¹⁸⁸.

Los estudios exhaustivos que utilizan ambos parámetros histomorfométricos, estáticos y dinámicos son deseables para mejor caracterización de la evolución del hueso. Las comparaciones realizadas “*ex vivo*” son los test estándar biomecánicos (torque, pull-out, push-out) que miden la cantidad de fuerza o torque para el fallo de la interfase del hueso en el biomaterial alrededor de diferentes superficies de implantes. Aunque la información al respecto al relativo grado de fijación biomecánica es obtenida, estos test no proveen de detalles microscópicos acerca de las propiedades mecánicas inherentes a la interfase hueso-biomaterial. Para estos métodos tienden a favorecer la rugosidad de las superficies de implantes haciendo un desafío evaluar los diferentes efectos de superficie en evolución con las propiedades biomecánicas.

INTRODUCCIÓN

Recientemente los estudios de nanoindentación han evaluado exitosamente los efectos de diferentes texturas de superficie en propiedades mecánicas del hueso como el tiempo en función de la implantación ¹⁷⁷.

Hay distintos factores que influyen en el fenómeno de oseointegración que permanecen bajo investigación activa (interacción biofluidos, química elemental y estructura de superficies y todos los mecanismos y cinética del hueso respuesta implante). La evaluación del mayor número de parámetros de respuesta huésped-implante deben ser tenidos en cuenta en un futuras investigaciones.

Este enfoque debería permitir una mejor comprensión de la cinética de la cicatrización hueso asociado a diferentes superficies de implantes, proporcionando un racional diseño para futuros sistemas de implantes que deberían reducir los tiempos de oseointegración y minimizar los fallos de la carga inmediata y temprana.

8. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS NANOSUPERFICIES

Comprende los tipos de pruebas más complejas, especialmente por los factores asociados a los biomateriales *per se*. Desde un punto de vista estadístico, cualquier colección de datos de estudios clínicos deben ser interpretados con precaución. La evaluación clínica de las diferentes superficies de implantes puede ser un desafío, como el número de sujetos que deben ser analizados previamente para determinar si son modelos válidos estadísticamente y cualquier desviación de los protocolos establecidos puede conducir a resultados con baja credibilidad. Ambos

INTRODUCCIÓN

estudios prospectivos y retrospectivos deben ser diseñados cuidadosamente con riguroso número de sujetos, criterios de inclusión y exclusión.

A pesar de los puntos específicos a cerca de la evaluación clínica de los implantes, es importante subrayar la necesidad de “Estudios Doble Ciego” para el registro de las pruebas y para mitigar las tendencias de publicación y para prevenir los estudios duplicados y la evidencia de gaps en las bases del conocimiento favoreciendo la colaboración internacional.

Los estudios clínicos con implantes con estructura nanométrica son escasos y fundamentalmente están relacionados con casos clínicos en diversas situaciones quirúrgicas y prostodóncicas implantológicas¹⁸⁹.

Otros tipos de análisis en los que se realizan la recuperación de previos implantes endoóseos funcionales, es una de las herramientas de valor para la caracterización a corto y largo plazo del huésped-implante y sus interacciones y también el potencial fallo en los mecanismos. El valor relativo de estos análisis es directamente relacionado con la cantidad de información disponible del paciente: como clínicos, modalidad de terapia de implantes, sistema de implantes. No obstante, la falta de conocimiento de alguna de estas variables no limita la información específica que puede requerir de especímenes recuperados, incluso limitaciones de la información crítica puede conducir a conclusiones erróneas. Por consiguiente, los protocolos deben estar cuidadosamente diseñados y deben llevarse a cabo antes de establecer un programa de este tipo.

Hay muchos métodos para conseguir características a nanoescala en la superficie de los implantes. Varios de estos métodos han sido usados para

INTRODUCCIÓN

modificar los implantes comercialmente disponibles. Otros fueron promovidos por la investigación y procesos de desarrollo.

Como es indicado abajo, la respuesta positiva del hueso ocurre en las superficies nanoestructuradas testadas *in vitro e in vivo*. En el presente sólo unos pocas modificaciones de la superficie a nanoescala han sido usadas para mejorar la respuesta de hueso en los implantes dentales a nivel clínico.

La superficie OsseoSpeed posee nanoestructuras creadas del chorreado de TiO₂ seguido del tratamiento con ácido fluorhídrico¹⁸⁷. Sobre la superficie de microrrugosidad 50-100 nm el óxido de titanio es observado por el microscopio electrónico de barrido (SEM). La gran expresión genética de los osteoblastos (Runx2, Osterix, Fosfatasa Alcalina, y Sialoproteínas de hueso) fueron medidas en las células adheridas a la superficie de HF tratada comparadas con la superficie microescala¹⁹⁰. Esta nanotopografía es asociada con los elevados niveles de expresión genética que indican la rápida diferenciación osteoblástica. Las investigaciones más recientes muestran que estas modificaciones de superficie promueven altos niveles de expresión de IGF-2 y BMP2 y BMP6 por las células mesenquimales humanas en periodos prolongados de tiempo de cultivo.

Otros estudios concernientes a las modificaciones de superficie a nanoescala han demostrada que un incremento de la formación de hueso con los valores de torque de remoción¹⁷⁷. En los modelos de tibia de rata la oseointegración, la evaluación histomorfométrica ha demostrado un mayor BIC para los implantes OsseoSpeed comparados con los implantes a microescala Tioblast a 1 mes (35+- 14% vs. 26+-8%⁹ y a 3 meses (39+-11% vs. 31+-6%) después de la colocación. Berglundh y cols.¹⁸⁸ usaron

INTRODUCCIÓN

un modelo de oseointegración en mandíbulas de perros para demostrar la cantidad de nuevo hueso formado en el vacío en las primeras 2 semanas de cicatrización las superficies modificadas por HF (OsseoSpeed) eran mayores que los implantes TIOblast y concluyen que esta superficie promueve la oseointegración en fases tempranas de cicatrización seguidas de su colocación.

Otra superficie de implantes a nanoescala disponible en el mercado implica la modificación de la rugosidad con nanopartículas cálcicas en la aleación de titanio (Nanotite). La superficie ha sido descrita como una creación de la deposición de sol-gel métodos usando una deposición discreta cristalina (DCD) de fosfato de calcio (20 nm tamaño) con una cobertura de la superficie aproximadamente del 50%. El tamaño de nanocaracterística del CaP adsorbido y adherido a /DC cristales es de 50-100 nm. Mendes y cols.¹¹⁰ midieron el crecimiento del hueso para implantes modificados con esta tecnología en modelos de tibia de rata usando modelos bien definidos de hueso. La extensión de hueso infiltrado fue del 26,95% y el 29,73% para cpTi y aleación de Ti modificando comparados con el 12,01% cp Ti y 16,97% aleación de titanio. Las superficies con DCD fueron estadísticamente mayores (11,30 N nanoescala DCD vs. 1.90 N control).

Otros estudios clínicos son extrapolables en determinar la seguridad y función de estos implantes con nanotopografía. Por ejemplo Goené y cols. observaron una mayor formación de hueso en las 4 y 8 semanas y concluyen que la adición de fosfato de calcio junto con el grabado ácido dual de la superficie de los implantes parecen incrementar la extensión del hueso desarrollado después de la 4 y 8 semana de cicatrización. Los

INTRODUCCIÓN

investigadores sugieren que esta rápida agrupación de hueso podría acelerar el periodo de cicatrización y permitir los protocolos de carga inmediata.

Desde un punto de vista preclínico, la influencia de la superficie a escala nanométrica sobre la formación de hueso neoformado ha sido valorada en un estudio prospectivo clínico randomizado en pacientes ¹⁹⁷. 9 pares de implantes fueron insertados en las áreas maxilares posteriores, 9 implantes con doble grabado ácido y 9 implantes con doble grabado ácido y con cristales de fosfato cálcico a escala nanométrica, 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, a las 4 semanas (44,5% versus 15,5%) y a las 8 semanas (45,3% versus 18,3%) ¹⁹¹.

Los protocolos de carga precoz han mejorado las expectativas de los pacientes en relación al tiempo de espera del tratamiento con implantes. En este sentido, la posibilidad de reducir el periodo de tratamiento, ha sido logrado con cambios o modificaciones realizadas en las diferentes fases implantológicas actuales ¹⁹²⁻¹⁹⁴.

La cirugía de implantes ha optimizado la cicatrización del lecho implantario con un fresado menos traumático y un mejor diseño macro y microscópico de los implantes que asegura una correcta estabilidad primaria y un mayor contacto hueso-implante. En este sentido, la morfología de los implantes utilizados y su superficie nanométrica han favorecido la fase quirúrgica del presente estudio.

INTRODUCCIÓN

Además, la carga precoz en el tratamiento con implantes dentales se ha beneficiado notablemente con la introducción de aditamentos protésicos más precisos, un mayor conocimiento de la biomecánica implantológica y la respuesta ósea, así, como un mejor diseño de las estructuras implantosoportadas con patrones oclusales favorables que explican los buenos resultados clínicos a largo plazo del tratamiento implantológico ¹⁹⁶⁻¹⁹⁷.

En este sentido, los resultados de un estudio español realizado por Velasco y cols ¹⁹⁷ en 58 pacientes con 200 implantes con un seguimiento clínico medio superior a los 18 meses, demuestran que la utilización de implantes con una superficie nanométrica consigue un elevado éxito (98%) en el tratamiento de las diversas situaciones clínicas de edentulismo unitario, parcial y total.

La inserción quirúrgica de los implantes insertados en el estudio se realizó en pacientes con unas condiciones favorables de volumen y calidad ósea, por lo que no ha sido necesario la utilización de técnicas más complejas que necesitaran biomateriales o injertos óseos. Estas condiciones orales clínicas recomendaron el establecimiento de un protocolo de carga precoz (a las 6 semanas en la mandíbula y a las 8 semanas en el maxilar) para la carga funcional de los implantes con sus correspondientes prótesis ¹⁹⁷.

Además, en el estudio español mencionado no ha habido 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 ¹⁹⁷.

INTRODUCCIÓN

Hay también estudios en los que se combinan implantes con nanosuperficie y biomateriales, en este sentido, Pato y cols.¹⁹⁸ valoran la eficacia clínica de los implantes con nanosuperficie en defectos óseos regenerados con betafosfato tricálcico y concluyen 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 unitarias¹⁹⁸.

PLANTEAMIENTO
DEL
PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La implantología oral se basa en la capacidad ósea de cicatrizar en íntimo contacto con la superficie de una fijación colocada en el proceso alveolar, y de mantener esa unión de forma estable en el tiempo una vez realizada la prótesis e iniciada la carga funcional ^{20,22}.

Los implantes actuales, se confeccionan básicamente en titanio. En los últimos años han aparecido diversos tratamientos de superficie aplicados a los implantes para aumentar la rugosidad superficial, demostrándose que la oseointegración del implante a corto y medio plazo se ve favorecida por una superficie de rugosidad micrométrica ^{36-38,42-43}.

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 ^{35,61}.

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 ⁶⁵⁻⁶⁹.

Las modificaciones de superficie a nanoescala han demostrado un incremento de la formación de hueso con los valores de torque de

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

remoción. En los modelos animales, la oseointegración evaluada histomorfométricamente indica un mayor contacto hueso-implante para los implantes con superficie nanométrica, lo que parece demostrar que esta superficie promueve la oseointegración en fases tempranas de cicatrización seguidas de su colocación ^{93-95,98,112}.

La investigación ha dirigido muchos esfuerzos en mejorar la interfase hueso/implante con el objetivo de acelerar la cicatrización ósea y mejorar el anclaje del implante al hueso para poder someterlos a carga funcional, acortando los tiempos de tratamiento para el paciente ^{116,124-125}.

Desde un punto de vista biológico, la superficie nanométrica de los implantes dentales puede presentar una nueva dimensión en la respuesta del tejido óseo del paciente al implante, al caracterizar a nivel submicroscópico o molecular esta unión, lo que puede favorecer el éxito clínico del tratamiento correspondiente ^{134,136,140-141,171}.

Los implantes con superficie nanotopográfica pueden estar indicados en áreas con hueso de baja densidad, como frecuentemente, ocurre en los sectores posteriores del maxilar superior. En este sentido, se ha referido la inserción de estos implantes en alvéolos postextracción, en elevaciones de senos, con utilización de biomateriales que sugieren unas altas expectativas de éxito. Aunque los resultados son excelentes, estas publicaciones reflejan, sobre todo, la realización de planes de tratamiento en pacientes aislados como casos clínicos, por lo que se debe esperar a investigaciones con mayor número de pacientes y de implantes ^{189,191,197-198}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Teniendo en cuenta la investigación experimental y clínica con respecto a los implantes con superficie nanométrica, los objetivos del siguiente trabajo doctoral son:

1. La valoración de los pacientes tratados con implantes con nanosuperficie.
2. La evaluación de los aspectos quirúrgicos e implantológicos del tratamiento con este tipo de implante y de superficie.
3. La valoración del protocolo en las diversas situaciones clínicas de edentulismo unitario, parcial y total, con los diversos tratamientos protodóncicos (coronas unitarias, puentes fijos, rehabilitación fija y sobredentaduras) sobre los implantes oseointegrados.

PACIENTES
Y
MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

El presente estudio ha sido realizado en las Unidades Docentes de Odontología Integrada de Adultos y de Gerodontología y en el Postgrado de Implantología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla (Figuras 1 y 2). El protocolo del estudio fue aceptado por el Comité Ético de la Universidad de Sevilla.



Figura 1



Figura 2

Previamente a la realización del estudio, aquellos pacientes que padecían trastornos sistémicos graves que podían comprometer la oseointegración fueron excluidos del estudio. Los pacientes seleccionados eran adultos de ambos sexos.

Todos los pacientes presentaban alguna pérdida dental unitaria, parcial o total. Todos los pacientes seleccionados en el estudio fueron informados del protocolo del tratamiento con implantes, de los aspectos quirúrgicos y protodóncicos, la temporalización del tratamiento y el seguimiento, así como, de la posibilidad de la existencia de complicaciones y la pérdida de implantes. Los pacientes autorizaron el tratamiento implantológico mediante un consentimiento informado.

PACIENTES Y MÉTODOS

En los pacientes con pérdida dental unitaria, parcial o total para la rehabilitación con coronas, prótesis parcial o total fija se realizó previamente una férula quirúrgica para la inserción de los implantes.

Todos los pacientes fueron evaluados radiológicamente, con una Ortopantomografía o Radiografía Panorámica (Figura 3). En aquellos casos necesarios se realizó una Tomografía de Haz Cónico (Figura 4).



Figura 3

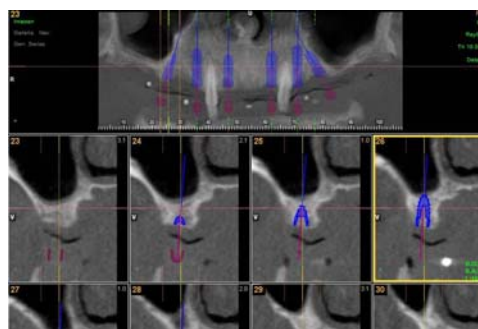


Figura 4

2. MÉTODOS

El presente estudio consistía en la rehabilitación con implantes orales en pacientes con algún grado de pérdida dental, unitaria, parcial o total. Los pacientes eran tratados con implantes roscados de superficie de titanio grabada arenada y grabada con estructura nanométrica y se aplicó los protocolos de carga funcional precoz después de la inserción, a las 6 semanas en la mandíbula y las 8 semanas en el maxilar superior.

El presente estudio se realizó en aquellos pacientes con algún grado de pérdida dental que no incluyera la realización de los procedimientos quirúrgicos implantológicos más complejos (como por ejemplo; regeneración tisular, injertos óseos, factores de crecimiento).

PACIENTES Y MÉTODOS

2.1. CIRUGÍA

Una hora antes de la cirugía, los pacientes comenzaron un régimen antibiótico preventivo (amoxicilina + clavulánico) que duró una semana. Todos los pacientes recibieron anestesia local. Todos los pacientes realizaron el enjuague diario con clorhexidina durante los primeros 30 días.

En todos los pacientes se insertaron implantes Galimplant ® (Galimplant, Sarria, España) con nanosuperficie, Nanoblast ®, obtenida por arenado y grabado ácido (Figuras 5 y 6).

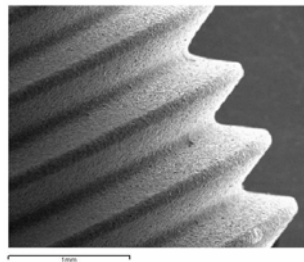


Figura 5

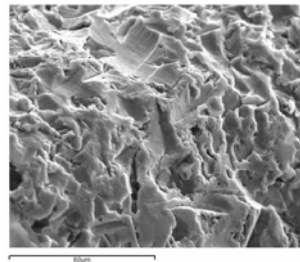


Figura 6

La preparación del lecho y la inserción de los implantes se realizó según el protocolo estandarizado convencional con fresas consecutivas de menor a mayor diámetro, a una velocidad constante de 800 r.p.m (Figuras 7 y 8).



Figura 7



Figura 8

PACIENTES Y MÉTODOS

El procedimiento quirúrgico básico consistió en una incisión supracrestal media, en el tramo edéntulo unitario, parcial o total (Figuras 9 y 10). Todos los implantes fueron estables después de la inserción. Los tejidos blandos fueron suturados alrededor de los tornillos de cicatrización (1 cirugía). A la semana se retiraron las suturas.



Figura 9



Figura 10

2.2. PROSTODONCIA

Se realizó la carga funcional de los implantes según un protocolo implantológico establecido de carga precoz después de la inserción a las 6 semanas en la mandíbula y las 8 semanas en el maxilar superior (Figuras 11 y 12). El tiempo transcurrido de seguimiento clínico desde la carga funcional de todos los implantes fue de al menos de 18 meses).



Figura 11



Figura 12

PACIENTES Y MÉTODOS

2.2.1. Coronas unitarias

A los pacientes con pérdidas dentales unitarias en el sector posterior, no se les realizó ninguna prótesis unitaria removible provisional.

A los pacientes edéntulos con pérdidas dentales unitarias en el sector anterior, se les realizó una remodelación de sus prótesis unitaria removible para que no afectara oclusalmente al implante insertado hasta la realización del procedimiento prostodóncico implantosoportado.

A las 6 semanas en el maxilar inferior y las 8 semanas en el maxilar superior, después de la inserción de los implantes, se realizó la carga precoz funcional de los implantes mediante la colocación de una corona unitaria (Figuras 13 y 14).



Figura 13



Figura 14

2.2.2. Prótesis parcial fija

Los pacientes edéntulos parciales en el sector posterior, no usaron sus prótesis parciales durante 4 semanas después de la inserción de los implantes.

PACIENTES Y MÉTODOS

A los pacientes edéntulos parciales en el sector anterior, se les realizó una remodelación de sus prótesis parciales para que no afectaran oclusalmente los implantes insertados hasta la realización del procedimiento prostodóncico implantosoportado.

A las 6 semanas en el maxilar inferior y las 8 semanas en el maxilar superior, después de la inserción de los implantes, se realizó la carga precoz funcional de los implantes mediante la colocación de una prótesis parcial fija (Figuras 15 y 16).



Figura 15



Figura 16

2.2.3. Sobredentaduras

Los pacientes edéntulos totales no usaron sus prótesis completas durante 2 semanas después de la inserción de los implantes. Posteriormente, se les realizó una remodelación de su prótesis total para que no afectaran oclusalmente los implantes insertados.

Después del tiempo recomendado (6-8 semanas), se realizó la carga precoz funcional de los implantes mediante la colocación de una sobredentadura (Figuras 17 y 18).

PACIENTES Y MÉTODOS



Figura 17



Figura 18

2.3. CRITERIOS DE ÉXITO

Los criterios de éxito y supervivencia de los implantes fueron los recomendados por van Steenberghe y cols.¹⁹⁹. En este sentido, la supervivencia fue definida como la proporción de implantes permanentes en su localización original aunque no tengan valor clínico o cause efectos adversos.

Los criterios de éxito del tratamiento con implantes fueron los siguientes¹⁹⁹:

1. El implante no provoca ninguna reacción alérgica, tóxica o infecciosa de carácter local o sistémico.
2. El implante ofrece soporte para una prótesis funcional.
3. El implante no muestra signos de fractura o incurvación.
4. El implante no muestra ninguna movilidad cuando es explorado manual o electrónicamente.

PACIENTES Y MÉTODOS

5. El implante no muestra ningún signo de radiolucidez mediante una radiografía intraoral.

6. La pérdida marginal de hueso (Radiografía intraoral) y/o la pérdida de inserción (profundidad de sondaje + recesión) no deben perjudicar la función de anclaje del implante o causar molestias para el paciente.

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una estadística descriptiva de los hallazgos clínicos del estudio, con referencia a las variables demográficas de los pacientes, las características de los implantes (supervivencia, el éxito, las complicaciones y pérdidas) así, como de la carga funcional precoz y las restauraciones prostodóncicas realizadas (coronas unitarias, prótesis parcial fija y total, sobredentaduras).

Todas las variables anteriores fueron analizadas estadísticamente. Las variables cualitativas fueron analizadas según el test de la chi-cuadrado, mientras que las variables cuantitativas fueron analizadas según el test de la varianza.

Para el análisis de las variables numéricas que no seguían una distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, y si eran más de dos grupos, la de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. PACIENTES

Un total de 168 pacientes con pérdida dental unitaria, parcial o total fueron tratados con implantes dentales con superficie nanométrica obtenida por arenado y grabado con ácidos sobre el titanio para su rehabilitación con su prótesis correspondiente.

1.1. EDAD Y SEXO

La edad media de los pacientes tratados era de 39,7 años (rango: 18 - 69 años). 37 pacientes (22%) tenían menos de 30 años, 65 pacientes (38,7%) tenían entre 31 y 45 años, mientras que 66 pacientes (39,3%) tenían más de 45 años (Tabla 1).

TABLA 1
VARIABLES DEMOGRÁFICAS

EDAD	< 30 años	31-45 años	> 45 años	Total
	37 (22%)	65 (38,7%)	66 (39,3%)	168 (100%)
SEXO	Hombres	Mujeres		Total
	65 (38,7%)	103 (61,3%)		168 (100%)

RESULTADOS

Entre los 168 pacientes, 103 eran mujeres (61,3%) y 65 eran hombres (38,7%). No había diferencias significativas al relacionar la edad categorizada y el sexo de los pacientes (test de la chi-cuadrado; $p=0,25515$) (Tabla 1).

1.2. ANTECEDENTES MÉDICOS

De los pacientes tratados, el 14,9% (25 pacientes) tenían antecedentes médicos. Entre la patología sistémica encontrada en el historial médico de los pacientes existía hipertensión arterial y diabetes. Estas diferencias sí eran significativas según el test de la chi-cuadrado ($p=0,01039$) (Tabla 2).

TABLA 2
VARIABLES CLÍNICAS

ANTECEDENTES MÉDICOS	+	-	Total
	25 (14,9%)	143 (85,1%)	168 (100%)
TABACO	+	-	Total
	27 (16,1%)	141 (83,9%)	168 (100%)

1.3. CONSUMO DE TABACO

De los pacientes tratados, el 16,1% (27 pacientes) eran fumadores. De los 27 pacientes fumadores, 17 pacientes eran varones y 10 pacientes eran

RESULTADOS

mujeres. Estas diferencias sí eran significativas según el test de la chi-cuadrado ($p= 0,01039$) (Tabla 2).

De los 27 pacientes fumadores, 2 eran menores de 30 años (7,4%); 12 pacientes fumadores tenían entre 31 y 45 años (44,4%) y 13 eran mayores de 45 años (48,2%). Estas diferencias no eran significativas según el test de la chi-cuadrado ($p= 0,17846$) (Tabla 2).

2. IMPLANTES

2.1. TIPO DE IMPLANTES

Todos los pacientes (100%) fueron tratados con implantes con nanosuperficie.

2.2. NÚMERO DE IMPLANTES

Se insertaron un total de 364 implantes en los correspondientes 168 pacientes, lo que representa una media de 1,9 implantes por paciente (rango: 1-6) (Tabla 3).

2.3. LONGITUD DE LOS IMPLANTES.

Se insertaron 364 implantes, 199 implantes (54,7%) eran de 12 mm de longitud, 159 implantes (43,7%) eran de 10 mm de longitud y 6 implantes (1,6 %) eran de 8 mm de longitud (Tabla 3).

RESULTADOS

2.4. DIÁMETRO DE LOS IMPLANTES.

Con respecto al diámetro de los implantes, 44 implantes (12,1%) eran de diámetro reducido (3,5 mm); 279 implantes (76,6%) eran de diámetro universal (4 mm); mientras que 41 implantes (11,3%) eran de diámetro ancho (5 mm) (Tabla 3).

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN DE LOS IMPLANTES SEGÚN SU LONGITUD Y DIÁMETRO

LONGITUD	8 mm	10 mm	12 mm	Total
	6 (1,6%)	159 (43,7%)	199 (54,7%)	364 (100%)
DIÁMETRO	3,5 mm	4 mm	5 mm	Total
	44 (12,1%)	279 (76,6%)	41 (11,3%)	364 (100%)

2.5. TIPO DE INSERCIÓN DE LOS IMPLANTES

Todos los implantes (100%) fueron insertados de forma diferida (al menos 6 meses) después de la extracción correspondiente.

2.6. TÉCNICA QUIRÚRGICA

El procedimiento quirúrgico consistió en una incisión supracrestal media, en el tramo edéntulo unitario, parcial o total (Figuras 1-18). La preparación y fresado del lecho y la inserción de los implantes se realizó según el protocolo estandarizado convencional.

2.6.1. Implantes unitarios (Figuras 1-6).



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6

RESULTADOS

2.6.2. Implantes múltiples (Figuras 7-12).



Figura 7

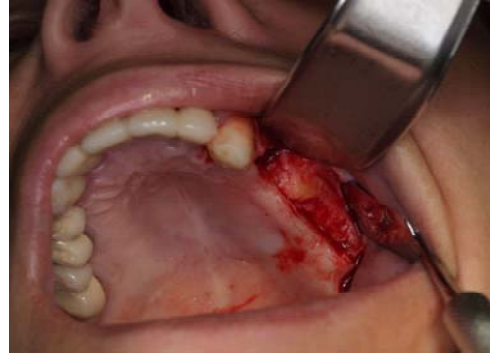


Figura 8



Figura 9

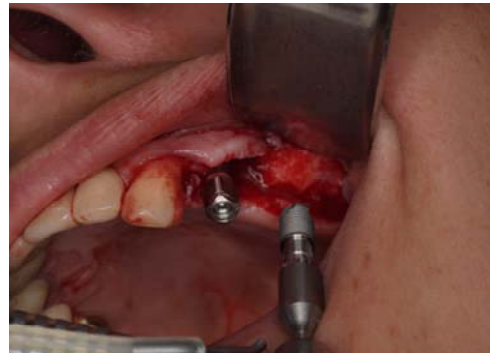


Figura 10



Figura 11



Figura 12

RESULTADOS

2.6.3. Implantes para sobredentaduras (Figuras 13-18).



Figura 13

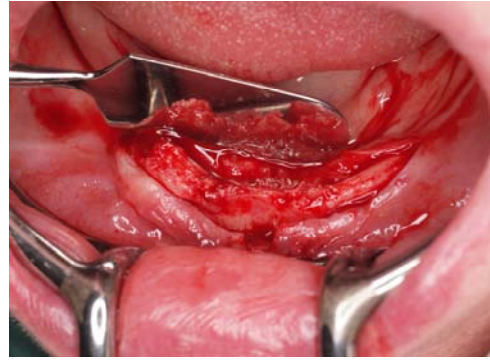


Figura 14



Figura 15

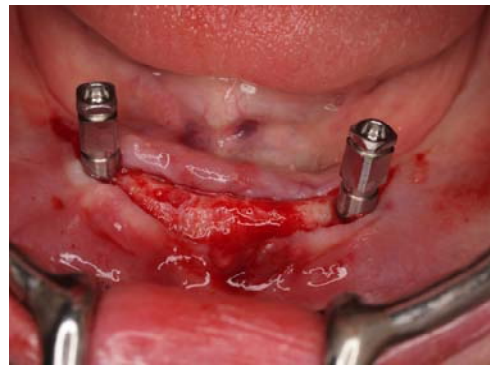


Figura 16



Figura 17



Figura 18

2.7. LOCALIZACION DE LOS IMPLANTES

De los 364 implantes insertados, 224 se insertaron en el maxilar superior y 140 en la mandíbula (Tabla 4).

De los 364 implantes insertados, 118 implantes se insertaron en el sector anterior (incisivos y caninos), 48 implantes maxilares y 70 implantes mandibulares. 246 implantes fueron insertados en el sector posterior (premolares y molares), 176 maxilares y 70 mandibulares (Tabla 4).

**TABLA 4
DISTRIBUCION DE LOS IMPLANTES SEGÚN SU
LOCALIZACION**

LOCALIZACIÓN	Anterior	Posterior	Total
MAXILAR	48 (13,2%)	176 (48,3%)	224 (61,5)
MANDÍBULA	70 (19,2%)	70 (19,2%)	140 (38,5%)
TOTAL	118 (32,4)	246 (67,5%)	364 (100%)

3. PRÓTESIS SOBRE IMPLANTES

Todos los pacientes tratados con implantes fueron rehabilitados mediante un protocolo de carga funcional precoz, con sus correspondientes

RESULTADOS

prótesis después de un periodo de 6 semanas en la mandíbula y 8 semanas en el maxilar superior.

3.1. CORONAS UNITARIAS

71 pacientes (42,3%) fueron rehabilitados con coronas unitarias sobre los implantes dentales insertados (Tabla 5) (Figuras 19-20).



Figura 19



Figura 20

3.2. PRÓTESIS FIJA

60 pacientes (35,7%) fueron rehabilitados con puentes fijos sobre los implantes dentales insertados (Tabla 5)(Figuras 21 y 22).



Figura 21



Figura 22

RESULTADOS

3.3. SOBREDENTADURAS

37 pacientes (22%) fueron rehabilitados con sobredentaduras sobre los implantes dentales insertados (Tabla 5) (Figuras 23-24).



Figura 23



Figura 24

TABLA 5
PRÓTESIS Y SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS PACIENTES

PRÓTESIS	Corona	Puente fijo	Sobredentadura	Total
	71 (42,3%)	60 (35,7%)	37 (22%)	168 (100%)
SEGUIMIENTO	< 20 meses	20-30 meses	>30 meses	Total
	50 (29,8%)	71 (42,2%)	47 (28%)	168 (100%)

4. COMPLICACIONES

En 17 pacientes (10,1%) existieron complicaciones. 12 pacientes (7,1%) presentaron algún grado de inflamación o dolor después de la inserción de los implantes. En 3 pacientes (1,8%) hubo parestesia mandibular. En 2 pacientes (1,2%) hubo deshiscencia de la herida quirúrgica.

4.1. FRACASOS. PÉRDIDA DE IMPLANTES

23 implantes (6,3%) de los 364 implantes insertados se perdieron en la fase temprana del tratamiento antes de la carga funcional con la prótesis correspondiente. Ningún implante se ha perdido posteriormente. En 6 implantes (1,6%) hubo periimplantitis, ninguno se perdió.

No hubo diferencias significativas al relacionar la pérdida de implantes con las variables demográficas, edad (test de Kruskal-Wallis, $p=0,2862$), y sexo (test de U de Mann-Whitney, $p=0,2452$).

No hubo diferencias significativas al relacionar la pérdida de implantes con las variables clínicas, tabaco (test de U de Mann-Whitney, $p=0,7042$), y antecedentes médicos (test de U de Mann-Whitney, $p=0,2994$).

No hubo diferencias significativas al relacionar la pérdida de implantes con las variables implantológicas, diámetro de los implantes (test de U de Mann-Whitney, $p=0,2759$), y longitud de los implantes (test de U de Mann-Whitney, $p=0,1427$).

5. SEGUIMIENTO CLÍNICO

El seguimiento medio de los tratamientos con implantes en los pacientes estudiados ha sido de 34,3 meses con un rango entre 18-47 meses (Tabla 5).

50 pacientes (29,8%) fueron seguidos durante un tiempo medio de hasta 26 meses; 71 pacientes (42,2%) fueron seguidos durante un tiempo medio entre 26 y 36 meses, mientras que 47 pacientes (28%) fueron seguidos durante un tiempo medio mayor de 36 meses. Sí había diferencias significativas según el test de la chi-cuadrado ($p= 0, 00038$) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que la utilización de los implantes dentales con nanosuperficie representan una buena opción implantológica ya que consiguen establecer una respuesta favorable de los tejidos duros y blandos periimplantarios y ofrecer una estabilidad muy adecuada para su carga funcional.

Estos hallazgos clínicos favorables representan el resultado de la integración de varios factores implantológicos que van a ser discutidos en el presente capítulo de la tesis doctoral. En primer lugar, se ha realizado una selección adecuada de los pacientes de acuerdo a su valoración sistémica y oral que no comprometiera el tratamiento con implantes desde una perspectiva biológica. En segundo lugar, se ha realizado una técnica quirúrgica protocolizada, en condiciones óseas adecuadas que no necesitaban otras técnicas más complejas (ej. biomateriales, regeneración, etc). En tercer lugar, se han utilizado implantes dentales con una morfología adecuada para su estabilidad primaria y una superficie nanométrica para mejorar la unión hueso-implante. Y en cuarto lugar, se ha realizado la carga funcional correspondiente con una técnica prostodóncica que permita realizar las diversas soluciones de tratamiento en la rehabilitación de los pacientes.

1. PACIENTES

El presente estudio ha sido realizado en 168 pacientes que presentaban alguna pérdida dental parcial o total. 103 mujeres y 65 varones con una edad media de alrededor de 40 años.

Por las características clínicas del estudio de investigación, se

DISCUSIÓN

seleccionaron pacientes sin antecedentes médicos importantes que pudiera comprometer la oseointegración. Es decir, se excluyeron aquéllos que sufrían enfermedades o condiciones agudas o crónicas que pudieran complicar o contraindicar el tratamiento con implantes. De esta forma, se ha intentado minimizar los posibles riesgos generales o sistémicos sobre el tratamiento implantológico²⁰⁰⁻²⁰¹.

Las condiciones sistémicas o médicas como la diabetes y el consumo de tabaco han sido considerados durante mucho tiempo como importantes factores de riesgo que podían comprometer la supervivencia de los implantes y por tanto la presencia de estas condiciones en determinados pacientes no lo consideraban candidatos aceptables para el tratamiento con implantes²⁰⁰⁻²⁰¹.

Sin embargo, un mejor conocimiento de la respuesta biológica a la inserción de los implantes y la experiencia clínica de su utilización en este tipo de pacientes ha ido consolidando una mejor toma de decisiones en la valoración integral del paciente implantológico que padece enfermedades agudas o crónicas y/o consume determinados tipos de medicamentos²⁰⁰⁻²⁰¹.

En el presente estudio doctoral, aproximadamente un 15% de los pacientes presentaban algún antecedente médico, especialmente hipertensión y diabetes. Estas dos enfermedades son muy frecuentes en la población general adulta²⁰⁰⁻²⁰¹.

Los antecedentes cardiovasculares no han sido demasiado valorados en relación al tratamiento con implantes dentales. No hay que olvidar que muchos medicamentos que se utilizan para la hipertensión y las

DISCUSIÓN

enfermedades cardiovasculares pueden presentar efectos adversos orales (ej. xerostomía, disgeusia, reacción liquenoide) que puede hacer necesario la modificación del plan de tratamiento, sobre todo quirúrgico (ej. anticoagulantes, antiagregantes) ²⁰⁰.

Un estudio retrospectivo canadiense valora el resultado de 246 pacientes tratados con implantes. 39 padecían trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio y angina de pecho) (Grupo I), 98 estaban sanos (Grupo II) y 109 padecían otras enfermedades generales (Grupo III). Los fracasos fueron del 12,8%, 12,2% y 13,8%, respectivamente, sin diferencias significativas. Los resultados de este estudio sugieren que las enfermedades cardiovasculares no suponen una contraindicación absoluta en el tratamiento con implantes oseointegrados y no incrementan los posibles fracasos ²⁰².

Un reciente estudio valora los resultados del tratamiento con implantes en pacientes coreanos mayores de 70 años, donde el 82,8% presentaban enfermedades sistémicas, especialmente hipertensión arterial. El éxito del tratamiento después de un periodo medio de 32,7 meses fue del 95,8%, lo que confirma que las enfermedades sistémicas controladas no afectan a la tasa de éxito de los implantes ²⁰³.

En cuanto a la diabetes, si no está controlada puede impactar negativamente sobre el metabolismo óseo y afectar la necesaria oseointegración requerida para el éxito de los implantes dentales. Un estudio reciente norteamericano confirma que la diabetes es un factor de riesgo para los fracasos implantarios y el concepto de que la hiperglucemia tiene un efecto deletéreo sobre la salud ósea. De hecho, el estudio

DISCUSIÓN

retrospectivo realizado sobre 341 implantes demuestra que los implantes insertados en un paciente con diabetes tiene 2,6 veces más posibilidades de fracasar que los implantes colocados en pacientes sin diabetes ²⁰⁴.

En Israel se hizo un estudio que valoraba algunos factores de riesgo sistémicos (tabaco, diabetes) y locales (antecedentes de periodontitis) asociados a la supervivencia de los implantes dentales ²⁰⁵. De forma retrospectiva, fueron evaluados 1626 implantes insertados en 475 pacientes. El porcentaje de fracasos fue del 4,7%; 77 implantes fracasaron. Un 10,3% de los pacientes eran diabéticos y presentaron un menor índice de fracasos del 2,8% sobre 177 implantes insertados. Sin embargo, con respecto al tabaco, un 13,3% de los pacientes eran fumadores y presentaron un mayor índice de fracasos (9,3% de 226 implantes) ²⁰⁵.

En el presente estudio de investigación doctoral, el 16,1% de los pacientes eran fumadores, aunque no hubo relación significativa entre este factor de riesgo y la incidencia de fracasos implantarios. Sin embargo, se ha demostrado una influencia negativa del tabaco sobre la oseointegración y sobre la aparición de periimplantitis ²⁰⁶.

Un estudio español realizado con 173 implantes en 50 pacientes confirma la posible relación como factor de riesgo del tabaco en el tratamiento con implantes. El 56% de los pacientes eran fumadores. Los fumadores presentaron más complicaciones que los no fumadores (39,5% vs 22,7%); más periimplantitis (10,7% vs 4,5%) y mayor porcentaje de fracasos (17,8% vs 4,5%), aunque no de forma significativa ¹⁸.

2. CIRUGÍA

Desde un punto de vista diagnóstico, las condiciones óseas existentes fueron valoradas mediante la realización del correspondiente estudio radiológico. En este sentido, uno de los factores más importantes para el éxito del tratamiento implantológico es su planificación radiológica. Clásicamente, se han realizado diversas técnicas radiográficas como son las radiografías periapicales, las tomografías, las ortopantomografías y las tomografías computarizadas²⁰⁷.

En el presente estudio doctoral, se realizó una ortopantomografía en todos los pacientes (100%) como primera prueba diagnóstica radiológica. En este sentido, la radiografía panorámica es de las pruebas de diagnóstico por imagen realizadas en implantología más frecuentemente solicitadas como evaluación prequirúrgica. En muchos casos puede ser suficiente para valorar al paciente con respecto a la altura ósea disponible, además de su exploración clínica²⁰⁸.

La ortopantomografía valora la existencia de las diferentes estructuras anatómicas (seno maxilar, fosas nasales, agujeros mentonianos, conducto del nervio dentario inferior) y patológicas (quistes, restos radiculares). Además, presenta indudables ventajas como son, la facilidad de realización, su bajo coste económico, así, como la rapidez pudiendo realizarse en los consultorios dentales. Sin embargo, presenta las desventajas de su magnificación (20-30%) y de la posible existencia de artefactos en la línea media²⁰⁸⁻²⁰⁹.

En los casos más severos de atrofia maxilar o mandibular, es

DISCUSIÓN

importante recomendar la tomografía computarizada de haz cónico, como se realizó en el presente estudio. Esta prueba ofrece una evaluación sistematizada de toda la estructura maxilar o mandibular con imágenes seccionales y mediciones reales verticales y horizontales. De esta forma se pueden identificar perfectamente las características anatómicas regionales y locales de los maxilares y describir el volumen de hueso de forma tridimensional (altura, anchura e inclinación) ²¹⁰⁻²¹¹.

Además, la tomografía de haz cónico permite definir la calidad del tejido óseo y cuantificarla en unidades Hounsfield. De esta forma, el clínico conoce, previamente a la cirugía, la densidad ósea en las localizaciones donde va a insertar los implantes, pudiendo seleccionar el protocolo quirúrgico más adecuado (ej. fresado, osteotomos, diseño macroscópico implantario) para conseguir la mejor estabilidad primaria ²¹².

Desde un punto de vista quirúrgico, en el presente trabajo se han seleccionado pacientes con condiciones óseas favorables que no necesitaban técnicas quirúrgicas complejas para la inserción de los implantes como la utilización de biomateriales, membranas, o injertos que pudieran alterar el tiempo de espera para la carga funcional.

Estas condiciones óseas favorables son mejores para conseguir una buena estabilidad primaria de los implantes que incrementa el contacto íntimo entre la superficie del implante y el tejido óseo, lo que puede acelerar la oseointegración y recomendar un protocolo de carga precoz funcional como el realizado en el presente trabajo de investigación doctoral

DISCUSIÓN

Aunque se ha demostrado que los implantes inmediatos postextracción pueden ser una alternativa implantológica exitosa, por el diseño del estudio, todos los implantes insertados fueron realizados en hueso edéntulo cicatrizado con un periodo superior a los 6 meses desde las extracciones correspondientes. De esta forma se han evitado situaciones clínicas con hueso inmaduro que pudieran comprometer la inserción de los implantes y sobre todo su oseointegración ^{198,213}.

Así mismo, en este estudio de investigación doctoral se han insertado todos los implantes de forma convencional con el motor quirúrgico a 800 r.p.m y el fresado correspondiente de menor a mayor tamaño, sin haber utilizado otras técnicas quirúrgicas de inserción de implantes como son los osteotomos o expansores que, por supuesto, han demostrado en otros estudios su eficacia clínica ²¹⁴.

En el presente trabajo de investigación se han utilizado tanto la técnica sumergida como la no sumergida en la inserción de los implantes. En la técnica quirúrgica no sumergida, después de la inserción del implante se realiza la colocación de su correspondiente tornillo de cierre o de cicatrización en una sola fase quirúrgica. De esta forma, desde el primer momento la parte superior de los implantes queda expuesta al medio oral y se favorece la cicatrización de los tejidos blandos de forma primaria ²¹⁵.

Aunque, al comienzo de la implantología la escuela sueca recomendaba las dos fases quirúrgicas en el tratamiento implantológico: la primera para la inserción de los implantes y la segunda para la exposición de su parte superior con su tornillo de cicatrización al medio oral (ej. Branemark, sumergidos); posteriormente, la escuela suiza preconizó una

DISCUSIÓN

sola fase quirúrgica para la colocación de los implantes dónde desde su inserción los implantes quedaban expuestos al exterior con un diseño cervical para favorecer el sellado epitelial (ej. ITI, no sumergidos) ²¹⁶⁻²¹⁷.

Estas diferencias han suscitado muchas controversias, sobre todo, desde un punto de vista biológico con respecto a la conservación más adecuada del ancho biológico mucoso periimplantario, y la pérdida más o menos rápida de la cresta alveolar periimplantaria. Ambas escuelas han demostrado en suficientes estudios que las 2 técnicas (1 o 2 fases) pueden satisfacer las necesidades, funcionales y estéticas de los pacientes con pérdida unitaria, parcial o total de los dientes ²¹⁸⁻²¹⁹.

Estas consideraciones son confirmadas por los hallazgos clínicos de un estudio clínico multicéntrico español que demuestra que los implantes oseointegrados pueden ser insertados en 1 o 2 cirugías con un éxito semejante. De los 132 implantes insertados en 2 fases quirúrgicas, se perdieron 4 implantes (3%); mientras que de los 76 implantes insertados en 1 fase quirúrgica, se perdieron 2 implantes (2,6%) ²²⁰.

3. IMPLANTES

En los últimos años la investigación experimental y clínica ha realizado grandes esfuerzos en la mejora de la interfase hueso-implante, con el objetivo de acelerar la cicatrización del hueso y mejorar la unión del hueso al implante ^{7,36,38,42-43,221-222}.

La primera estrategia, trata de mejorar la unión hueso-implante, químicamente, incorporando fases inorgánicas como fosfato de calcio o en

DISCUSIÓN

la capa de óxido de titanio. Estas modificaciones inorgánicas podrían estimular la regeneración de hueso e incrementar el entrelazamiento entre la matriz de proteínas del hueso y la superficie del material. Actualmente, las modificaciones de superficies bioquímicas es una variante de esta primera estrategia y se refiere a la incorporación de moléculas como proteínas, enzimas o péptidos que inducen una respuesta específica de la célula y tejidos ¹⁶⁻¹⁷.

En la segunda estrategia, la interfase es mejorada físicamente a través de la arquitectura de la topografía de la superficie. En el nivel micrométrico, el razonamiento de este enfoque es que la superficie rugosa presenta un área de mayor desarrollo en comparación con la superficie mecanizada y en consecuencia incrementa la unión del hueso y refuerza biomecánicamente el entrecruzamiento del hueso con el implante, al menos hasta un cierto nivel de rugosidad ¹⁶⁻¹⁷.

A nivel nanométrico, la rugosidad incrementa la energía superficial y en consecuencia mejora la adsorción de la matriz de proteínas, la migración y proliferación de células óseas y finalmente la oseointegración ¹⁰. Durante los últimos treinta años han sido desarrolladas muchas técnicas con el objetivo de mejorar la oseointegración desde un punto de vista físico y químico. Las primeras superficies oseointegradas fueron fabricadas con un mecanizado industrial sobre el implante de titanio, el cual, tenía una mínima rugosidad de superficie con algún microsurco periódico ²²¹⁻²²².

A pesar del éxito clínico de estas superficies mecanizadas, se han desarrollado otros procesos para mejorar la microtopografía de la superficie usando por ejemplo, plasma spray de titanio, grabado ácido o arenado. El

DISCUSIÓN

grabado ácido es a menudo realizado con ácido hidrofúorídrico, nítrico o sulfúrico o una combinación de ambos. El chorreado de arena se realiza por proyección de sílice (arenado), hidroxiapatita, alúmina o partículas de TiO_2 y acompaña comúnmente al grabado ácido para homogeneizar la superficie del implante y remover tanto como sea posible los residuos del chorreado ²²¹⁻²²².

Muchos procesos de ingeniería pueden combinar las modificaciones químicas y físicas en la superficie del implante. Por ejemplo, la anodización electroquímica de la superficie de titanio puede promover un engrosamiento de la escala micrométrica y en una impregnación iónica de la capa de TiO_2 , donde el colapso de la superficie del material resulta en estructuras porosas y asociadas a micro y nanotopografía ^{47,222}.

Otra tendencia en este campo son los recubrimientos de superficies con diferentes tipos de cerámicas. El plasma spray de hidroxiapatita de 20-50 micrómetros de grosor puede aplicarse a las superficies microrrugosas y resultar en propiedades de osteoconducción, sin embargo, el mecanismo de resistencia de la interfase entre los recubrimientos y el titanio es considerado un punto débil debido a los fracasos documentados ²²¹.

Para mejorar los recubrimientos con hidroxiapatita se han desarrollado gran cantidad de técnicas con el objetivo de producir una fina capa de recubrimiento de menos de 5 micrómetros, como con la deposición sol-gel, técnicas de chorreado o deposición de iones. Las alternativas al desarrollo de los recubrimientos finos han sido también desarrolladas como la incorporación de nanopartículas de fosfato de calcio usando una deposición discreta cristalina en una superficie de doble grabado ácido o incluso una

DISCUSIÓN

impregnación de fosfato de calcio bajo la capa de óxido ^{37,51-52}.

Los procesos de preparación de superficie son numerosos y los parámetros que definen cada proceso como la temperatura, presión, tiempo, tipo y tamaño de las partículas de chorreado, así como, el tipo y concentración de los ácidos para el grabado, se pueden modificar con pocas limitaciones ²²¹⁻²²².

A nanoescala, la topografía de la superficie texturizada incrementa la energía superficial. La alta energía superficial incrementa la humectancia con la sangre y la proliferación de las proteínas de la matriz y la fibrina. Esto favorece a la adhesión celular y a la cicatrización de los tejidos particularmente después de la implantación, el cual, es un punto importante en la oseointegración. La nanotopografía podría influenciar directamente en la proliferación celular y diferenciación, se ha sugerido que los nanopatrones pueden modular el comportamiento celular ^{46,51,53}.

El presente estudio clínico, ha sido realizado con implantes con nanosuperficie. Esta superficie con características nanométricas ha sido obtenida mediante arenado y grabado ácido (Figuras 5 y 6 del capítulo de Pacientes y Métodos). En este sentido, presenta las propiedades físicas, químicas y biológicas, desde un punto de vista microscópico de la técnica de arenado+grabado y desde un punto de vista submicroscópico de la nanosuperficie ³⁶⁻³⁷.

El arenado representa una forma de incrementar la rugosidad del implante con un material que posteriormente necesita ser eliminado mediante una limpieza o lavado, y por otras técnicas como es el grabado

DISCUSIÓN

ácido. Cuando se incorpora el ácido, en la topografía moderadamente rugosa de la superficie del implante arenada, se producen grietas y cavidades microscópicas de 0,5 a 2 μm de diámetro. En este sentido, el grabado ácido mejora las propiedades osteoconductoras con una mayor adhesión de la fibrina y de las células osteogénicas, con el resultado de una formación directa del hueso sobre la superficie del implante ³⁶⁻³⁷.

De esta forma, se puede combinar el arenado y el grabado ácido para lograr una mejor superficie de los implantes. La razón para combinar estos tratamientos sería que el arenado produce una rugosidad óptima para una excelente fijación mecánica desde un punto de vista físico, mientras que el grabado con ácidos incorpora, a través de las fisuras y microcavidades, un importante potencial para la adhesión de las proteínas morfogenéticas y de las células osteogénicas, las cuales se consideran esenciales para iniciar los procesos biológicos de la cicatrización ósea ³⁶⁻³⁷.

Los estudios *in vitro* han demostrado que la superficie nanométrica utilizada en este trabajo de investigación doctoral es perfectamente biocompatible ²²³. De hecho, la nanosuperficie estudiada ha sido previamente testada en ensayos de citotoxicidad y genotoxicidad. La superficie de estos implantes fue valorada según los test de difusión en agar y de difusión en filtro para conocer el grado de citotoxicidad en contacto con cultivos celulares humanos ²²³.

Para conocer el grado de genotoxicidad, es decir la posibilidad de producir efectos adversos que puedan transmitirse genéticamente a través del ADN, se utilizaron los test de mutación bacteriana y mutagenicidad celular. Las conclusiones del estudio demuestran que esta nanosuperficie

DISCUSIÓN

posee una alta biocompatibilidad y no presenta efectos citotóxicos y genotóxicos²²³.

Otros estudios *in vitro* han sido realizados con diferentes superficies a escala nanométrica obtenidas por alteraciones topográficas y químicas lo que representa un reto importante desde un punto de vista biológico^{51,141,224}. Un reciente estudio *in vitro* valora el efecto de una superficie nanorrugosa con fosfato cálcico sobre la actividad celular, demostrando que este tipo de superficies presenta mayores niveles de adhesión y proliferación celular y de actividad de la fosfatasa alcalina⁵¹.

La evaluación de la respuesta celular osteoblástica sobre una superficie con nanotextura obtenida por un doble grabado ácido (fluorhídrico y sulfúrico) y deposición de nanopartículas de óxido de titanio en un estudio *in vitro*¹⁴¹ concluyó que la nanosuperficie promovía la diferenciación y proliferación de los osteoblastos, lo que demuestra el potencial osteoconductor de la superficie nanométrica¹⁴¹.

Estos resultados son confirmados por otro estudio *in vitro* donde se demuestra los efectos de las nanosuperficies sobre la adherencia de las células madres mesenquimales²²⁴. Los discos de titanio fueron arenados con óxido de titanio y posteriormente grabados con ácido fluorhídrico para obtener una nanotextura de 50 a 200 nm. La diferenciación celular en términos de osteoblastos se realizó de forma mucho más rápida en esta superficie con mayores niveles de factores reguladores de la osteoinducción, factores de crecimiento y proteínas de la matriz ósea²²⁴.

Los estudios experimentales *in vivo* han demostrado que la superficie

DISCUSIÓN

nanométrica estudiada en el presente trabajo de investigación doctoral no presenta signos de inflamación o efectos indeseables sobre los animales de laboratorio ²²⁵. En este sentido, los resultados histológicos de un estudio doctoral reciente realizado en el fémur de conejos blancos Nueva Zelanda demuestran que estos implantes con nanosuperficie presentaban un comportamiento biológico, a nivel macro y microscópico excelente ²²⁵.

De hecho, no existieron alteraciones morfológicas en el tejido óseo, en el sentido de fibrosis ni inflamación rodeando a los implantes. No hubo cambios morfológicos histológicos y la presencia de células inflamatorias fue mínima sin valor biológico. Así mismo, no se observó signos de necrosis ni infiltración adiposa. Esta ausencia de hallazgos histológicos de inflamación y/o toxicidad, demuestra la biocompatibilidad de este tipo de implantes con nanosuperficie ²²⁵.

Además, la histomorfometría demostró una excelente área de contacto entre la superficie de los implantes con nanosuperficie y el tejido óseo de los animales. En el estudio, desde un punto de vista histomorfométrico, los conejos fueron sacrificados a las 12 semanas, y los porcentajes medios de contacto hueso-implantes (BIC) fueron de un $53,7 \pm 8,5$ % para la superficie nanométrica Nanoblast ²²⁵.

La interacción hueso-implante con nanosuperficies ha sido investigada activamente en otros trabajos realizados en animales de experimentación ²²⁶⁻²²⁷. Un estudio *in vivo* realizado en el fémur de ratas demuestra como modificaciones nanométricas (doble grabado ácido y nanopartículas de hidroxiapatita) de la superficie de los implantes presentan un mayor nivel de oseointegración ²²⁶.

DISCUSIÓN

Un segundo estudio *in vivo* valora el grado de oseointegración de implantes con nanotextura insertados en cabras ovariectomizadas. Los resultados del estudio demuestran que el porcentaje de hueso-implante, el volumen de hueso y el número de trabéculas se incrementaba significativamente con los implantes con estructura nanométrica comparados con implantes con superficie mecanizada ²²⁷.

Además, de los estudios experimentales de laboratorio y con animales, es necesario, la evaluación de las nanosuperficies en el tratamiento clínico de pacientes con necesidades implantológicas. De hecho, el objetivo principal de esta investigación doctoral es la valoración clínica global de los implantes con nanosuperficie, ya que no existen todavía suficiente evidencia científica de su aplicación clínica.

Este estudio de investigación doctoral presenta los hallazgos clínicos de la inserción de implantes dentales con nanosuperficie en pacientes parcial y totalmente edéntulos, así como su posterior rehabilitación con las prótesis correspondiente, demostrando una supervivencia y éxito global de los implantes del 94,7% y del 100% de las prótesis, a los 28 meses de seguimiento clínico medio.

Los estudios clínicos realizados en pacientes con implantes con características nanométricas son escasos y fundamentalmente se refieren a casos clínicos y series limitadas de pacientes donde se presentan los hallazgos clínicos en situaciones de baja densidad ósea, regeneración ósea postextracción o para valorar la oseointegración en estudios histomorfométricos en humanos ^{191,198,228-229}.

DISCUSIÓN

Los implantes con superficie nanotopográfica pueden estar indicados en áreas con hueso de baja densidad localizadas sobre todo en los sectores posteriores del maxilar superior. En este sentido, un estudio clínico en 15 pacientes, valora la formación de hueso alrededor de implantes recubiertos de fosfato cálcico con tamaño nanométrico ¹⁹¹. 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 fue del $32,2 \pm 18,5\%$ en los minimplantes con nanosuperficie y del $19 \pm 14,2\%$ en los de superficie solamente grabada ¹⁹¹.

La influencia de la superficie a escala nanométrica sobre la formación de hueso neoformado ha sido valorada en un estudio prospectivo clínico randomizado en 9 pacientes ²²⁸. 1 par de implantes fue insertado en las áreas maxilares posteriores, 1 implante con doble grabado ácido y 1 implante con doble grabado ácido y con cristales de fosfato cálcico a escala nanométrica, 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, a las 4 semanas ($44,5 \pm 7,4\%$ versus $15,5 \pm 4,6\%$) y a las 8 semanas ($45,3 \pm 22,4\%$ versus $18,3 \pm 12,9\%$) ²²⁸.

Otro estudio reciente valora la cicatrización ósea temprana en los tejidos periimplantarios de implantes con superficie doblemente grabada

DISCUSIÓN

(SDG) e implantes con SDG modificada con nanopartículas de fosfato cálcico (SDG + CaP) ²²⁹. 15 pacientes con atrofia maxilar severa recibieron dos minimplantes (un implante SDG y otro SDG + CaP) para fijar injertos de cresta iliaca en el maxilar superior. Después de un periodo de 3 meses, los implantes se extrajeron y se realizó un estudio histológico e histomorfométrico ²²⁹. Todos los minimplantes presentaban áreas recubiertas de hueso cortical derivadas del injerto ilíaco y al menos 4 espiras estaban recubiertas por hueso nativo. Histomorfométricamente, los implantes con nanosuperficie (SDG + CaP) presentaron un significativo mayor contacto hueso-implante en las espiras inferiores ($19,39 \pm 13,27\%$) insertadas en el maxilar que los implantes con superficie solamente grabada (SDG) ($10,48 \pm 7,62\%$) ²²⁹.

Así mismo, se ha valorado los tejidos blandos periimplantarios en implantes con superficie nanoporosa modificada con óxido de titanio (test) comparados con superficie mecanizada (control) ²³⁰. 2 minimplantes de 2,2 mm de diámetro (uno test y otro control) fueron insertados en cada paciente de un grupo de 15 a través de la mucosa oral, tanto en el maxilar (6 pacientes) como en la mandíbula (9 pacientes). La mayoría fueron insertados en el sector posterior. Los implantes fueron extraídos a las 14 semanas y se realizó un estudio histológico que demostraba un 72% de mucosa oral alrededor de la parte superior de los implantes test comparado con el 48% de los control. El tejido conectivo subepitelial en contacto con los implantes test era del 79% comparado con el 64% de los control. La pérdida marginal de hueso fue de 0,5 mm en los implantes test frente a 1,7 mm en control. Estos resultados indican que la superficie nanoporosa modificada puede producir beneficios clínicos en los pacientes en relación a mejorar la cicatrización y reducir la reabsorción ósea después de su

inserción quirúrgica ²³⁰.

Estos hallazgos histológicos relacionados con los tejidos mucosos periimplantarios pueden sugerir que las nanosuperficies pueden prevenir, a través de una mejor adhesión epitelial y conectiva, la incidencia de infecciones periimplantarias ²³⁰. De hecho, los resultados del presente trabajo de investigación doctoral indican que la frecuencia de periimplantitis a los 3 años fue del 1,6%, lo que significa un porcentaje extremadamente bajo en relación a otros estudios ²⁰⁵.

Se han descrito casos clínicos de utilización de implantes con nanosuperficie en situaciones comprometidas de volumen óseo y necesidad de biomateriales y membranas ¹⁹⁸. En este sentido, la inserción de implantes en localizaciones con antecedentes infecciosos periapicales, y con regeneración ósea guiada con membrana reabsorbible y utilización de biomateriales como el betafosfato tricálcico indican la eficacia clínica de los implantes con nanosuperficie que puede incrementar el contacto hueso-implante y favorecer la cicatrización precoz en áreas de baja densidad ósea ¹⁹⁸.

Se han valorado algunas series de pacientes tratados con implantes con modificaciones nanotopográficas en diversas situaciones clínicas implantológicas ^{197,231-232}. Un primer estudio español refleja los resultados a 18 meses de seguimiento clínico medio demostrando que los implantes con nanosuperficie presentan una tasa elevada de éxito (98%) como demuestra un estudio con 200 implantes en 58 pacientes rehabilitados con coronas unitarias (43,5%); puentes fijos (28,2%); rehabilitaciones completas fijas (18%) y sobredentaduras (10,3%) ¹⁹⁷. Los implantes fueron cargados

DISCUSIÓN

después de un periodo de cicatrización de 6 semanas en la mandíbula y de 8 semanas en el maxilar. 4 implantes se perdieron durante el periodo de cicatrización. No hubo complicaciones tardías. Este estudio indica que los implantes con superficie nanométrica pueden ser utilizados con éxito en el tratamiento de los pacientes con edentulismo parcial o total ¹⁹⁷.

Un segundo estudio sueco valora el seguimiento clínico a 12 meses de 102 implantes (66 maxilares y 36 mandibulares) con nanosuperficie que fueron insertados en 35 pacientes para su rehabilitación posterior con carga inmediata con prótesis fija (14 coronas unitarias, 26 puentes fijos y 4 rehabilitaciones fijas ²³¹. A los 4 meses se realizaron las prótesis definitivas. Un implante fracasó por lo que el éxito implantológico fue del 99,2%. La pérdida media de hueso crestral fue de 0,37 mm durante el año de función inmediata ²³¹.

Un tercer estudio español indica unos resultados clínicos similares en implantes con nanosuperficie insertados mediante un protocolo de cirugía guiada asistida por ordenador ²³². 43 pacientes edéntulos maxilares fueron tratados con 279 implantes con superficie nanométrica modificada, insertados mediante cirugía sin colgajo para su rehabilitación con rehabilitación fija. 33 pacientes fueron rehabilitados según un protocolo prostodóncico diferido a los 6 meses; mientras que en 10 pacientes se realizó una carga funcional inmediata. Se perdieron 2 implantes lo que representa un éxito del 99,3% después de un periodo de seguimiento medio de 19,6 meses ²³².

Después de analizar críticamente la bibliografía actual sobre estudios clínicos realizados con implantes con nanosuperficie, es necesario indicar

DISCUSIÓN

que el presente estudio de investigación clínica doctoral representa el trabajo científico más numeroso en este campo de la implantología oral^{191,197-198,228-232}. En efecto, se han tratado 168 pacientes que ha sido rehabilitados con su prótesis correspondiente mediante la inserción de 364 implantes y han sido seguidos durante un periodo medio de 28 meses.

La tendencia en los próximos años es incorporar nuevos implantes con superficie nanométrica o adaptar algunas superficies actuales y modificarlas a un nivel con características nanotopográficas. De hecho, se están estudiando si determinadas superficies microscópicas actuales pueden poseer microrrugosidades nanométricas que ayuden a comprender su comportamiento en la biología de la oseointegración²³³⁻²³⁵.

4. PRÓTESIS SOBRE IMPLANTES

Todos los pacientes tratados con implantes fueron rehabilitados mediante un protocolo de carga funcional precoz, con sus correspondientes prótesis después de un periodo de 6 semanas en la mandíbula y 8 semanas en el maxilar superior.

La carga precoz constituye uno de los aspectos más importantes que se han valorado en el presente estudio. Aunque, al comienzo de la implantología oral se preconizaba un tiempo de cicatrización libre de carga funcional de 3-6 meses, de hecho, en la actualidad la carga precoz, representa un avance en el desarrollo de los protocolos implantológicos, ya que al reducir el tiempo de espera, beneficia a los pacientes con diferentes pérdidas dentales²³⁶⁻²³⁷.

DISCUSIÓN

Además de la estabilidad primaria en la inserción quirúrgica de los implantes, una parte importante de los protocolos publicados sobre carga precoz funcional está basada en la utilización de implantes con diferentes superficies tratadas que aumentan su rugosidad y aceleran la oseointegración, lo que favorece la carga precoz funcional con las correspondientes prótesis. De hecho, estas nuevas superficies han impulsado los protocolos de carga precoz²³⁸⁻²⁴².

Un estudio multicéntrico evalúa la inserción de implantes con superficie tratada con chorreado de arena y grabado ácido, cargados funcionalmente a las 6 semanas, y una tasa de éxito del 99% a los 2 años de la restauración²³⁹. Un requisito para la inclusión en el estudio era un suficiente volumen de hueso y un buen estado sistémico del paciente, lo que coincide con nuestro protocolo²³⁹.

Este estudio prospectivo anterior, ha sido seguido y en un estudio posterior valora los resultados clínicos a los 5 años con 385 implantes en 120 pacientes parcial y totalmente edéntulos con un éxito del 98%, teniendo en cuenta que muchos pacientes no eran fumadores ni diabéticos²⁴⁰. Estos resultados son confirmados con otro estudio a los 5 años realizados con la misma superficie de implantes donde el éxito acumulado era del 96,7%²⁴¹.

Otro estudio confirma los excelentes resultados (97%) a los 60 meses, de la carga precoz (7 semanas) en implantes con superficie arenada y modificada con fluoruros²⁴². En este sentido, el estudio valoraba positivamente la inserción de implantes ya que el control radiográfico mostraba pérdida del hueso crestal del 0,1 mm después de 5 años de

función ²⁴².

Se han realizado estudios donde se demuestra la excelente respuesta de los tejidos periimplantarios a la carga precoz ²⁴³⁻²⁴⁴. En este sentido un estudio a 3 años valora 56 implantes insertados en el sector posterior mandibular de 39 pacientes con edentulismo parcial. El éxito fue del 100%. La exploración de la mucosa indicó buena salud y escaso sangrado al sondaje. Radiográficamente no se apreciaron signos de radiolucidez alrededor de los implantes ²⁴³.

Un segundo estudio valora la utilidad de la frecuencia de resonancia en la carga precoz de implantes insertados en el seno maxilar con la técnica de osteotomos sin relleno de biomaterial ²⁴⁴. 27 pacientes recibieron 42 implantes, después de un periodo de 6 semanas, 40 implantes con una estabilidad primaria superior a los 65 ISQ fueron cargados precozmente con coronas y puentes fijos. A los 2 años, todos los implantes sobrevivieron sin complicaciones clínicas ni radiográficas ²⁴⁴.

En el presente estudio doctoral se han utilizado implantes con estructura submicroscópica a nivel de nanosuperficie obtenida por arenado y grabado ácido, como se ha discutido previamente. Esta superficie ha sido testada en trabajos con carga precoz a 18 meses de seguimiento con un 98% de éxito y de carga inmediata con resultados muy satisfactorios a 19 meses (99%) ^{197,232}.

En el presente estudio doctoral, 71 pacientes (42,3%) fueron rehabilitados con coronas unitarias; 60 pacientes (35,7%) fueron rehabilitados con puentes fijos y 37 pacientes (22%) fueron rehabilitados

DISCUSIÓN

con sobredentaduras sobre los implantes dentales insertados y seguidos durante un periodo medio de 28 meses.

La carga precoz ha sido utilizada con éxito en la rehabilitación con coronas de los implantes unitarios²⁴⁵⁻²⁴⁷. Un estudio español valora a 39 pacientes con pérdidas dentales unitarias tratados con implantes no sumergidos con superficie doblemente grabada con ácidos. Los implantes fueron cargados funcionalmente tras un periodo de tiempo de 6 semanas en la mandíbula y 8 semanas en el maxilar superior. Los hallazgos clínicos (implantológicos y prostodóncicos) se han seguido durante 2 años. 75 implantes fueron insertados en ambos maxilares (42 en el maxilar superior y 33 en la mandíbula) para su rehabilitación prostodóncica con coronas implantosoportadas. Después de 2 años de seguimiento clínico, los resultados indican una supervivencia y éxito de los implantes del 96%²⁴⁵.

Los hallazgos clínicos a 1 año, de un estudio con una carga funcional rápida (3 semanas después de la inserción quirúrgica), en 53 implantes unitarios no sumergidos para rehabilitar con coronas anteriores en el maxilar superior reflejaba un éxito del 96,2%²⁴⁶.

Un estudio multicéntrico confirma los excelentes resultados (98,7%) a los 4 años, de la carga precoz (2 meses) en implantes con superficie tratada con un doble proceso ácido²⁴⁷. En este sentido, el estudio valoraba positivamente la inserción de implantes unitarios en las regiones posteriores de ambos maxilares lo que coincidía con nuestros resultados donde el 67,5% de los implantes fueron colocados para la restauración de los premolares y molares perdidos²⁴⁷.

DISCUSIÓN

La carga precoz de los implantes constituye una tendencia actual en el tratamiento mediante una sobredentadura mandibular de los pacientes edéntulos, como demuestra el presente estudio doctoral donde 37 pacientes (22%) fueron rehabilitados con sobredentaduras sobre los implantes dentales insertados.

Un estudio noruego compara la eficacia de los implantes oseointegrados para soportar sobredentaduras mandibulares mediante 2 implantes no sumergidos de conexión interna en 2 grupos de pacientes (n=11 y n=10), dónde la carga funcional se realizó a las 3 semanas y a los 3 meses, respectivamente, con unos resultados de éxito del 100% en ambos grupos después de 2 años de seguimiento ²⁴⁸.

Otro estudio, realizado en Turquía, evalúa los resultados clínicos del tratamiento con sobredentaduras mandibulares de 26 pacientes edéntulos ²⁴⁹. Cada paciente recibió 2 implantes. Se realizaron dos protocolos de carga, precoz a la semana y convencional a los 3 meses. No se perdió ningún implante. A los 5 años la pérdida de hueso crestal fue de alrededor de 1 mm ²⁴⁹.

En otro estudio español, valora a 13 pacientes edéntulos totales tratados con 45 implantes en la mandíbula para su rehabilitación prostodóncica con sobredentaduras con carga precoz a las 6 semanas ²⁵⁰. Después de 1 año de seguimiento clínico, los resultados indican una supervivencia y éxito de los implantes del 97,8%. No se observaron complicaciones tardías después de la restauración prostodóncica con sobredentaduras. El 76,9% de los pacientes fueron tratados mediante una sobredentadura implantosoportada con barra (el 61,5% sobre 4 implantes y

DISCUSIÓN

el 15,4% sobre 3 implantes), mientras que el 23,1% restante fueron rehabilitados mediante una sobredentadura retenida con bolas sobre 2 implantes²⁵⁰.

En el presente estudio doctoral, 60 pacientes (35,7%) fueron rehabilitados con puentes fijos siguiendo el protocolo de carga funcional precoz a las 6 semanas en la mandíbula y a las 8 semanas en el maxilar superior. Algunos estudios han valorado también la carga precoz en rehabilitaciones con prótesis fijas²⁵¹⁻²⁵².

Un estudio multicéntrico europeo valora los resultados a 5 años de la carga precoz de implantes no sumergidos con superficie mecanizada en pacientes edéntulos mandibulares²⁵¹. 40 pacientes fueron tratados con 170 implantes insertados en el sector anterior mandibular interforaminal. 50 implantes fueron insertados en 10 pacientes para su posterior rehabilitación con prótesis fija híbrida. 2 implantes se perdieron en este grupo, lo que representa un éxito del 96%²⁵¹.

Y en un estudio español valora la carga precoz de 642 implantes con superficie doblemente grabada con ácidos, insertados en 192 pacientes seguidos durante 1 año²⁵². La supervivencia de los implantes fue del 98%. Desde un punto de vista prostodóncico, la carga funcional se realizó a las 6 semanas en la mandíbula y a las 8 semanas en el maxilar superior. Se realizaron 298 prótesis, de las cuales 122 eran puentes fijos (40%)²⁵².

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA. El diagnóstico integral del paciente implantológico con edentulismo parcial o total constituye un requisito imprescindible para el tratamiento con implantes dentales con nanosuperficie.

SEGUNDA. La técnica quirúrgica básica mediante un protocolo estandarizado de fresado atraumático constituye en las condiciones óseas adecuadas un método excelente para la inserción de los implantes con nanosuperficie.

TERCERA. La superficie rugosa a escala nanométrica obtenida por sustracción mediante la acción de arenado y grabado ácido establece una unión hueso-implante con evidencia clínica y favorece la posibilidad de realizar una carga funcional precoz.

CUARTA. La carga funcional precoz de los implantes con nanosuperficie representa un protocolo clínico de éxito en las diferentes opciones prostodóncicas en el tratamiento de los pacientes con pérdidas dentales.

QUINTA. El seguimiento clínico del presente estudio demuestra que el tratamiento integral con implantes con nanosuperficie pueden ser mantenidas con éxito a medio plazo.

SEXTA. La valoración clínica de los pacientes con edentulismo parcial y total tratados de forma global con implantes con nanosuperficie presenta un éxito elevado y constituye una alternativa actual de tratamiento implantológico.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Poole C, Owens F. Introducción a la Nanotecnología. Barcelona, España: Editorial Reverté, S.A.; 2007.
2. Emerich DF, Thanos CG. Nanotechnology and medicine. *Expert Op BiologicTher* 2003; 3:655-663.
3. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2007; 3(1):20-31.
4. Williams D. Nanotechnology: a new look. *Med Device Technol* 2004; 15:9-10.
5. Chan WCW. Bionanotechnology progress and advances. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12(suppl. 1):87-91.
6. Whitesides GM. The 'right' size in nanobiotechnology. *Nat Biotechnol* 2003; 21:1161-1165.
7. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NRF, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 88: 579-596.
8. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: Current status and future prospects. *FASEB Journal* 2005; 19:311-330.
9. Emerich DF. Nanomedicine: Prospective therapeutic and diagnostic applications. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2005; 5:1-5.
10. Jain KK. Nanodiagnostics: Application of nanotechnology in molecular diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2003; 3:153-161.
11. Freitas Jr. RA. What is nanomedicine? *Disease-a-month: DM* 2005; 51:325-341.
12. Shi H, Tsal WB, Garrison MD, Ferrari S, Ratner BD. Template-imprinted nanostructured surfaces for protein recognition. *Nature* 1999; 398: 593-597.
13. Webster TJ, Waid MC, McKenzie JL, Price RL, Ejiófor JU. Nanobiotechnology: Carbon nanofibres as improved neural and orthopaedic implants. *Nanotechnology* 2004; 15:48-54.

BIBLIOGRAFÍA

14. Price RL, Waid MC, Haberstroh KM, Webster TJ. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. *Biomaterials* 2003; 24:1877-1887.
15. Chun AL, Moralez JG, Fenniri H, Webster TJ. Helical rosette nanotubes: A more effective orthopedic implant material. *Nanotechnology* 2004; 15(suppl.).
16. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials* 2000; 21:1803-1810.
17. Woo KM, Chen VJ, Ma PX. Nano-fibrous scaffolding architecture selectively enhances protein adsorption contributing to cell attachment. *J Biomed Mater Res - A* 2003; 67:531-537.
18. López-Frías J. La carga precoz de los implantes dentales con superficie grabada con ácidos. Tesis Doctoral. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla. 2005.
19. Linder L, Albrektsson T, Branemark PI. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthop Scand* 1983; 54:45-52.
20. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969; 3:81-100.
21. Wenz HJ, Bartsch J, Wolfart S, Kern M. Osseointegration and clinical success of zirconia dental implants: A systematic review. *Int J Prosthodont* 2008; 21:27-36.
22. Albrektsson T, Sennerby L. Direct bone anchorage of oral implants: clinical and experimental considerations of the concept of osseointegration. *Int J Prosthodont* 1990; 3:30-41.
23. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 347-359.
24. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988; 59:287-296.

BIBLIOGRAFÍA

25. Goodacre CJ, Kan JY, Rungcharassaeng K. Clinical complications of osseointegrated implants. *J Prosthet Dent* 1999; 8:537-552.
26. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: The Toronto study. Part III: Problems and complications encountered. *J Prosthet Dent* 1990; 64:185-194.
27. Morton D, Jaffin RA, Weber H-. Immediate restoration and loading of dental implants: Clinical considerations and protocols. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(suppl.):103-108.
28. Tolstunov L. Dental implant success-failure analysis: A concept of implant vulnerability. *Implant Dent* 2006; 15:341-346.
29. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol* 1991; 62:2-4.
30. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins ML, Nevins ML. A Retrospective Study of Dental Implants in Diabetic Patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000; 20:367-373.
31. 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 Surg* 1981; 10:387-416.
32. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. *J Prosthet Dent*. 1998; 80: 439-449.
33. Stanford CM, Johnson G, Faqhry A, Gartton D, Mellonig JT, Wagner WC. Outcomes of a fluoride modified dental implant one year after loading in the posterior-maxilla when placed with the osteotome surgical technique. *Appl Osseointegration Res* 2006; 5:50-55.
34. 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.
35. 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.

BIBLIOGRAFÍA

36. Le Guehenec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007; 23:844-854.
37. Mendonça G, Mendonça DBS, Aragao FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology from micron to nanotopography. *Biomaterials* 2008; 29:3822-3835.
38. Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: Surface science aspects. *J Prosthet Dent* 1983; 49:832-837.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1-review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and *in vivo* responses to them. *Int J Prosthodont* 2004; 17:536-543.
43. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2-review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004; 17:544-564.
44. Doha DM, Coelho PG, Kang BS, Sul YT, Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends Biotechnol.* 2010; 28:198-206.
45. Kang BS, Sul YT, Oh S, Lee H, Albrektsson T. XPS, AES and SEM analysis of recent dental implants. *Acta Biomaterialia* 2009; 5:2222-2229.
46. Jarmar T, Palmquist A, Branemark R, Hermansson L, Engqvist H, Thomsen P. Characterization of the surface properties of commercially available dental implants using scanning electron microscopy, focused ion

BIBLIOGRAFÍA

beam, and high-resolution transmission electron microscopy. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008; 10:11-22.

47. Sul YT, Byon E, Wennerberg A. Surface characteristics of electrochemically oxidized implants and acid-etched implants: surface chemistry, morphology, pore configurations, oxide thickness, crystal structure, and roughness. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2008; 23:631-640.

48. Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Albrektsson T. The electrochemical oxide growth behaviour on titanium in acid and alkaline electrolytes. *Med Enginer Physics* 2001; 23:329-346.

49. Morra M, Cassinelli C, Bruzzone G, Carpi A, Di Santi G, Giardino R, et al. Surface chemistry effects of topographic modification of titanium dental implant surfaces: 1. Surface analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(1):40-45.

50. Marin C, Granato R, Suzuki M, Gil JN, Piattelli A, Coelho PG. Removal torque and histomorphometric evaluation of bioceramic grit-blasted/acid-etched and dual acid-etched implant surfaces: An experimental study in dogs. *J Periodontol* 2008; 79:1942-1949.

51. Bucci-Sabattini V. Effect of titanium implant surface nanoroughness and calcium phosphate low impregnation on bone cell activity in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 109:217-224.

52. Coelho PG, Cardaropoli G, Suzuki M, Lemons JE. Early healing of nanothickness bioceramic coatings on dental implants. An experimental study in dogs. *J Biomed Mater Res - Part B. Applied Biomaterials* 2009; 88:387-393.

53. Coelho PG, Lemons JE. Physico/chemical characterization and in vivo evaluation of nanothickness bioceramic depositions on alumina-blasted/acid-etched Ti-6Al-4V implant surfaces. *J Biomed Mater Res - Part A* 2009; 90:351-361.

54. Sawase T, Jimbo R, Wennerberg A, Suketa N, Tanaka Y, Atsuta M. A novel characteristic of porous titanium oxide implants. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 680-685.

BIBLIOGRAFÍA

55. He J, Zhou W, Zhou X, Zhong X, Zhang X, Wan P, et al. The anatase phase of nanotopography titania plays an important role on osteoblast cell morphology and proliferation. *J Mater Sci Mater Med* 2008; 19:3465-3472.
56. Sollazzo V, Pezzetti F, Scarano A, Piattelli A, Massari L, Brunelli G, et al. Anatase coating improves implant osseointegration in vivo. *J Craniofac Surg* 2007; 18:806-810.
57. Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested Guidelines for the Topographic Evaluation of Implant Surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:331-344.
58. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1-review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004; 17:536-543.
59. Bobynd JD, Pilliar RM, Cameron HU, Weatherly GC. The optimum pore size for the fixation of porous surfaced metal implants by the ingrowth of bone. *Clin Orthop* 1980; 150:263-270.
60. Wennerberg A, Albrektsson T. A review of current knowledge, opinions and suggestions for possible common mechanisms behind the increased bone response reported to different types of modern oral implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010; 25: 63-74
61. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1991; 25:889-902.
62. Gotfredsen K, Hjorting-Hansen E, Budtz-Jørgensen E. Clinical and radiographic evaluation of submerged and nonsubmerged implants in monkeys. *Int J Prosthodont* 1990; 3:463-469.
63. Hansson S, Norton M. The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model. *J Biomech* 1999; 32:829-836.
64. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003; 67:932-949.
65. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials* 1999; 20:2311-2321.

BIBLIOGRAFÍA

66. Schwartz Z, Lohmann CH, Oefinger J, Bonewald LF, Dean DD, Boyan BD. Implant surface characteristics modulate differentiation behavior of cells in the osteoblastic lineage. *Adv Dent Res* 1999; 13:38-48.
67. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone - Role of the lacunocanalicular network. *FASEB Journal* 1999; 13(8 suppl.).
68. Hansson S. The dental implant meets bone - a clash of two paradigms. *Appl Osseointegration Res* 2006; 1:15-17.
69. Wong M, Eulenberger J, Schenk RK, Hunziker E. Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29:1567-1575.
70. Wennerberg A, Ektessabi A, Albrektsson T, Johansson CB, Andersson B. A 1-Year Follow-up of Implants of Differing Surface Roughness Placed in Rabbit Bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12:486-494.
71. Park JY, Gemmell CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: Modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 2001; 22:2671-2682.
72. Ricci JL, Grew JC, Alexander H. Connective-tissue responses to defined biomaterial surfaces. I. Growth of rat fibroblast and bone marrow cell colonies on microgrooved substrates. *J Biomed Mater Res A* 2008; 85:313-325.
73. Schneider GB, Perinpanayagam H, Clegg M, Zaharias R, Seabold D, Keller J, et al. Implant surface roughness affects osteoblast gene expression. *J Dent Res* 2003; 82: 372-376.
74. Ogawa T, Nishimura I. Genes differentially expressed in titanium implant healing. *J Dent Res* 2006; 85:566-570.
75. Abron A, Hopfensperger M, Thompson J, Cooper LF. Evaluation of a predictive model for implant surface topography effects on early osseointegration in the rat tibia model. *J Prosthet Dent* 2001; 85:40-46.
76. Dike LE, Chen CS, Mrksich M, Tien J, Whitesides GM, Ingber DE. Geometric control of switching between growth, apoptosis, and differentiation during angiogenesis using micropatterned substrates. *In Vitro Cellular Developmental Biology - Animal* 1999; 35:441-448.

BIBLIOGRAFÍA

77. García AJ, Reyes CD. Bio-adhesive surfaces to promote osteoblast differentiation and bone formation. *J Dent Res*. 2005; 84:407-413.
78. Trisi P, Lazzara R, Rebaudi A, Rao W, Testori T, Porter SS. Bone-implant contact on machined and dual acid-etched surfaces after 2 months of healing in the human maxilla. *J Periodontol* 2003; 74:945-956.
79. Cochran DL. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J Periodontol* 1999; 70:1523-1539.
80. Shalabi MM, Gortemaker A, Van't Hof MA, Jansen JA, Creugers NHJ. Implant surface roughness and bone healing: A systematic review. *J Dent Res* 2006; 85:496-500.
81. Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A. Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16:563-569.
82. Becker J, Kirsch A, Schwarz F, Chatzinikolaidou M, Rothamel D, Lekovic V, et al. Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig* 2006; 10:217-224.
83. Dalby MJ, McCloy D, Robertson M, Wilkinson CDW, Oreffo ROC. Osteoprogenitor response to defined topographies with nanoscale depths. *Biomaterials* 2006; 27(8):1306-1315.
84. Jimbo R, Sotres J, Johansson C, Breiding K, Currie F, Wennerberg A. The biological response to three different nanostructures applied on smooth implant surfaces. *Clin Oral Impl Res* 2011; 22:1-7.
85. Sul YT, Johansson CB, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium, tiUnite, and osseotite implant surfaces. *Int J Prosthodont* 2006; 19:319-328.
86. Melin L. Surface characterization of commercial oral implants on the nanometer level. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 92 B:462-469.
87. Liu H, Slamovich EB, Webster TJ. Increased osteoblast functions among nanophase titania/poly(lactide-co-glycolide) composites of the

BIBLIOGRAFÍA

highest nanometer surface roughness. *J Biomed Mater Res - Part A* 2006; 78:798-807.

88. Webster TJ, Ejiófor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials* 2004; 25:4731-4739.

89. Scotchford CA, Gilmore CP, Cooper E, Leggett GJ, Downes S. Protein adsorption and human osteoblast-like cell attachment and growth on alkylthiol on gold self-assembled monolayers. *J Biomed Mater Res* 2002; 59:84-99.

90. Germanier Y, Tosatti S, Brogginì N, Textor M, Buser D. Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: A histomorphometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17:251-257.

91. Zhou J, Chang C, Zhang R, Zhang L. Hydrogels prepared from unsubstituted cellulose in NaOH/urea aqueous solution. *Macromolecular Bioscience* 2007; 7:804-809.

92. Uchida M, Kim H-, Miyaji F, Kokubo T, Nakamura T. Apatite formation on zirconium metal treated with aqueous NaOH. *Biomaterials* 2002; 23:313-317.

93. Kim H-, Kokubo T, Fujibayashi S, Nishiguchi S, Nakamura T. Bioactive macroporous titanium surface layer on titanium substrate. *J.Biomed.Mater.Res.* 2000; 52(3):553-557.

94. Oh S, Finões RR, Daraio C, Chen LH, Jin S. Growth of nano-scale hydroxyapatite using chemically treated titanium oxide nanotubes. *Biomaterials* 2005; 26:4938-4943.

95. Nanci A, Wuest JD, Peru L, Brunet P, Sharma V, Zalzal S, et al. Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. *J Biomed Mater Res* 1998; 40:324-335.

96. Wang X-, Hayakawa S, Tsuru K, Osaka A. Bioactive titania gel layers formed by chemical treatment of Ti substrate with a H₂O₂/HCl solution. *Biomaterials* 2002; 23:1353-1357.

97. Mante FK, Little K, Mante MO, Rawle C, Baran GR. Oxidation of titanium, RGD peptide attachment, and matrix mineralization rat bone marrow stromal cells. *J Oral Implantol* 2004; 30:343-349.

BIBLIOGRAFÍA

98. Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontol 2000* 2006; 41:136-156.
99. Cooper LF, Zhou Y, Takebe J, Guo J, Abron A, Holmén A, et al. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants. *Biomaterials* 2006;27:926-936.
100. Guo J, Padilla RJ, Ambrose W, De Kok IJ, Cooper LF. The effect of hydrofluoric acid treatment of TiO₂ grit blasted titanium implants on adherent osteoblast gene expression in vitro and in vivo. *Biomaterials* 2007; 28:5418-5425.
101. Berglundh T, Abrahamsson I, Albouy J, Lindhe J. Bone healing at implants with a fluoride-modified surface: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18:147-152.
102. Ben-Nissan B, Choi AH. Sol-gel production of bioactive nanocoatings for medical applications. Part 1: an introduction. *Nanomed* 2006; 1:311-319.
103. Liu D-, Troczynski T, Tseng WJ. Water-based sol-gel synthesis of hydroxyapatite: Process development. *Biomaterials* 2001; 22:1721-1730.
104. Kim H-, Koh Y-, Li L-, Lee S, Kim H-. Hydroxyapatite coating on titanium substrate with titania buffer layer processed by sol-gel method. *Biomaterials* 2004; 25:2533-2538.
105. Lee S, Kim H-, Lee E-, Li L-, Kim H-. Hydroxyapatite-TiO₂ hybrid coating on Ti implants. *J Biomater Appl* 2006; 20:195-208.
106. Piveteau L, Gasser B, Schlapbach L. Evaluating mechanical adhesion of sol-gel titanium dioxide coatings containing calcium phosphate for metal implant application. *Biomaterials* 2000; 21:2193-2201.
107. Choi AH, Ben-Nissan B. Sol-gel production of bioactive nanocoatings for medical applications. Part II: Current research and development. *Nanomed* 2007; 2:51-61.
108. Nishimura I, Huang Y, Butz F, Ogawa T, Lin A, Wang CJ. Discrete deposition of hydroxyapatite nanoparticles on a titanium implant with predisposing substrate microtopography accelerated osseointegration. *Nanotechnology* 2007; 18: 245101

BIBLIOGRAFÍA

109. Gutwein LG, Webster TJ. Increased viable osteoblast density in the presence of nanophase compared to conventional alumina and titania particles. *Biomaterials* 2004; 25:4175-4183.
110. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials* 2007; 28:4748-4755.
111. Ricci JL, Charvet J, Frenkel SR, Chang R, Nadkarni P, Turner J, et al. Bone response to laser microtextured surfaces. *Bone Engineering* 2000: 1-11.
112. Coelho PG, Suzuki M. Evaluation of an IBAD thin-film process as an alternative method for surface incorporation of bioceramics on dental implants. A study in dogs. *J Appl Oral Sci* 2005; 13:87-92.
113. Jemt T, Chai J, Harnett J, Robin Heath M, Hutton JE, Johns RB, et al. A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11:291-298.
114. Branemark PI, Engstrand P, Ohrenell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, et al. Brånemark Novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin Implant Dent Relat Res* 1999;1:2-16.
115. Chiapasco M, Gatti C. Immediate loading of dental implants placed in revascularized fibula free flaps: A clinical report on 2 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19:906-912.
116. Chiapasco M, Gatti C. Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading: A 3- to 8-year prospective study on 328 implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003; 5:29-38.
117. Chiapasco M, Gatti C, Gatti F. Immediate loading of dental implants placed in severely resorbed edentulous mandibles reconstructed with autogenous calvarial grafts. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18:13-20.
118. Chiapasco M, Gatti C, Rossi E, Haefliger W, Markwalder TH. Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading. A

BIBLIOGRAFÍA

retrospective multicenter study on 226 consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8:48-57.

119. Gatti C, Chiapasco M. Immediate loading of Brånemark implants: a 24-month follow-up of a comparative prospective pilot study between mandibular overdentures supported by Conical transmucosal and standard MK II implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002; 4:190-199.

120. Gatti C, Haefliger W, Chiapasco M. Implant-Retained Mandibular Overdentures with Immediate Loading: A Prospective Study of ITI Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:383-388.

121. Raghoobar GM, Friberg B, Grunert I, Hobkirk JA, Tepper G, Wendelhag I. 3-Year prospective multicenter study on one-stage implant surgery and early loading in the edentulous mandible. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003; 5:39-46.

122. Testori T, Del Fabbro M, Szmukler-Moncler S, Francetti L, Weinstein RL. Immediate occlusal loading of osseointegrated implants in the completely edentulous mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18(4):544-551.

123. De Bruyn H, Kisch J, Collaert B, Lindén U, Nilner K, Dvårsäter L. Fixed mandibular restorations on three early-loaded regular platform Brånemark implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; 3:176-184.

124. Lemons JE. Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol* 2004; 30:318-324.

125. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 2004; 83:529-533.

126. Lacefield WR. Hydroxyapatite coatings. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 523:72-80.

127. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson H-, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52:155-170.

128. Groth T, Falck P, Miethke RR. Cytotoxicity of biomaterials - Basic mechanisms and in vitro test methods: A review. *ATLA Alternatives to Laboratory Animals* 1995; 23:790-799.

BIBLIOGRAFÍA

129. Ninomiya JT, Struve JA, Stelloh CT, Toth JM, Crosby KE. Effects of hydroxyapatite particulate debris on the production of cytokines and proteases in human fibroblasts. *J Orthopaedic Res* 2001; 19:621-628.
130. Santavirta S, Takagi M, Gómez-Barrena E, Nevalainen J, Lassus J, Salo J, et al. Studies of host response to orthopedic implants and biomaterials. *J Long Term Eff Med* 1999; 9:67-76.
131. Santavirta S, Takagi M, Nordsletten L, Anttila A, Lappalainen R, Konttinen YT. Biocompatibility of silicon carbide in colony formation test in vitro. A promising new ceramic THR implant coating material. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 118:89-91.
132. Schildhauer TA, Peter E, Muhr G, Koller M. Activation of human leukocytes on tantalum trabecular metal in comparison to commonly used orthopedic metal implant materials. *J Biomed Mater Res A* 2009; 88:332-341
133. Tamaki Y, Sasaki K, Sasaki A, Takakubo Y, Hasegawa H, Ogino T, et al. Enhanced osteolytic potential of monocytes/macrophages derived from bone marrow after particle stimulation. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* 2008; 84:191-204.
134. Lamolle SF, Monjo M, Rubert M, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. The effect of hydrofluoric acid treatment of titanium surface on nanostructural and chemical changes and the growth of MC3T3-E1 cells. *Biomaterials* 2009; 30:736-742.
135. Brody S, Anilkumar T, Liliensiek S, Last JA, Murphy CJ, Pandit A. Characterizing nanoscale topography of the aortic heart valve basement membrane for tissue engineering heart valve scaffold design. *Tissue Eng* 2006; 12:413-421.
136. Hansen JC, Yul Lim J, Xu L-, Siedlecki CA, Mauger DT, Donahue HJ. Effect of surface nanoscale topography on elastic modulus of individual osteoblastic cells as determined by atomic force microscopy. *J Biomech* 2007; 40:2865-2871.
137. Lim JY, Dreiss AD, Zhou Z, Hansen JC, Siedlecki CA, Hengstebeck RW, et al. The regulation of integrin-mediated osteoblast focal adhesion and focal adhesion kinase expression by nanoscale topography. *Biomaterials* 2007; 28:1787-1797.

BIBLIOGRAFÍA

138. Lim JY, Hansen JC, Siedlecki CA, Runt J, Donahue HJ. Human foetal osteoblastic cell response to polymer-demixed nanotopographic interfaces. *J Royal Soc Interface* 2005; 2:97-108.
139. Palin E, Liu H, Webster TJ. Mimicking the nanofeatures of bone increases bone-forming cell adhesion and proliferation. *Nanotechnology* 2005; 16:1828-1835.
140. Park Y-, Yi K-, Lee I-, Han C-, Jung Y-. The effects of ion beam-assisted deposition of hydroxyapatite on the grit-blasted surface of endosseous implants in rabbit tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 20:31-38.
141. Kubo K, Tsukimura N, Iwasa F, Ueno T, Saruwatari L, Aita H, et al. Cellular behavior on TiO₂ nanonodular structures in a micro-to-nanoscale hierarchy model. *Biomaterials* 2009; 30:5319-5329.
142. Klabunde KJ, Stark J, Koper O, Mohs C, Park DG, Decker S, et al. Nanocrystals as stoichiometric reagents with unique surface chemistry. *J Phys Chem* 1996; 100:12142-12153.
143. Wu SJ, De Jonghe LC, Rahaman MN. Sintering of nanophase γ -Al₂O₃ powder. *J Am Ceram Soc* 1996; 79:2207-2211.
144. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 2006; 27:2798-2805.
145. Fath KR, Edgell CJ, Burridge K. The distribution of distinct integrins in focal contacts is determined by the substratum composition. *J Cell Sci* 1989; 92:67-75.
146. Tosatti S, Schwartz Z, Campbell C, Cochran DL, VandeVondele S, Hubbell JA, et al. RGD-containing peptide GCRGYGRGDSPG reduces enhancement of osteoblast differentiation by poly(L-lysine)-graft-poly(ethylene glycol)-coated titanium surfaces. *J Biomed Mater Res - Part A* 2004; 68:458-472.
147. Cavalcanti-Adam EA, Volberg T, Micoulet A, Kessler H, Geiger B, Spatz JP. Cell spreading and focal adhesion dynamics are regulated by spacing of integrin ligands. *Biophys J* 2007; 92:2964-2974.

BIBLIOGRAFÍA

148. Rodrigues SN, Gonçalves IC, Martins MCL, Barbosa MA, Ratner BD. Fibrinogen adsorption, platelet adhesion and activation on mixed hydroxyl-/methyl-terminated self-assembled monolayers. *Biomaterials* 2006; 27: 5357-5367.
149. Arima Y, Iwata H. Effect of wettability and surface functional groups on protein adsorption and cell adhesion using well-defined mixed self-assembled monolayers. *Biomaterials* 2007; 28:3074-3082.
150. Webster TJ, Schadler LS, Siegel RW, Bizios R. Mechanisms of enhanced osteoblast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin. *Tissue Eng* 2001;7:291-301.
151. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Specific proteins mediate enhanced osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *J Biomed Mater Res* 2000; 51:475-483.
152. Park GE, Webster TJ. A review of nanotechnology for the development of better orthopedic implants. *J Biomed Nanotechnol* 2005; 1:18-29.
153. Brunette DM. The effects of implant surface topography on the behavior of cells. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988; 3:231-246.
154. Andersson A-, Bäckhed F, Von Euler A, Richter-Dahlfors A, Sutherland D, Kasemo B. Nanoscale features influence epithelial cell morphology and cytokine production. *Biomaterials* 2003; 24:3427-3436.
155. Wan Y, Wang Y, Liu Z, Qu X, Han B, Bei J, et al. Adhesion and proliferation of OCT-1 osteoblast-like cells on micro- and nano-scale topography structured poly (L-lactide). *Biomaterials* 2005; 26:4453-4459.
156. Teixeira AI, Abrams GA, Bertics PJ, Murphy CJ, Nealey PF. Epithelial contact guidance on well-defined micro- and nanostructured substrates. *J Cell Sci* 2003; 116:1881-1892.
157. Dalby MJ, Gadegaard N, Tare R, Andar A, Riehle MO, Herzyk P, et al. The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder. *Nature Materials* 2007; 6:997-1003.
158. Cai K, Bossert J, Jandt KD. Does the nanometre scale topography of titanium influence protein adsorption and cell proliferation? *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2006; 49:136-144.

BIBLIOGRAFÍA

159. Teixeira AI, McKie GA, Foley JD, Bertics PJ, Nealey PF, Murphy CJ. The effect of environmental factors on the response of human corneal epithelial cells to nanoscale substrate topography. *Biomaterials* 2006; 27:3945-3954.
160. Alsberg E, Feinstein E, Joy MP, Prentiss M, Ingber DE. Magnetically-guided self-assembly of fibrin matrices with ordered nano-scale structure for tissue engineering. *Tissue Eng* 2006; 12 :3247-3256.
161. Zhao G, Zinger O, Schwartz Z, Wieland M, Landolt D, Boyan BD. Osteoblast-like cells are sensitive to submicron-scale surface structure. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17:258-264.
162. Schwartz MA, Ginsberg MH. Networks and crosstalk: Integrin signalling spreads. *Nat Cell Biol* 2002; 4(4).
163. Brett PM, Harle J, Salih V, Mihoc R, Olsen I, Jones FH, et al. Roughness response genes in osteoblasts. *Bone* 2004; 35:124-133.
164. Zhao L, Mei S, Chu PK, Zhang Y, Wu Z. The influence of hierarchical hybrid micro/nano-textured titanium surface with titania nanotubes on osteoblast functions. *Biomaterials* 2010; 31:5072-5082.
165. McManus AJ, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Evaluation of cytocompatibility and bending modulus of nanoceramic/polymer composites. *J Biomed Mater Res - Part A* 2005; 72:98-106.
166. Price RL, Gutwein LG, Kaledin L, Tepper F, Webster TJ. Osteoblast function on nanophase alumina materials: Influence of chemistry, phase, and topography. *J Biomed Mater Res - Part A* 2003; 67:1284-1293.
167. Price RL, Ellison K, Haberstroh KM, Webster TJ. Nanometer surface roughness increases select osteoblast adhesion on carbon nanofiber compacts. *J Biomed Mater Res - Part A* 2004; 70:129-138.
168. Colon G, Ward BC, Webster TJ. Increased osteoblast and decreased *Staphylococcus epidermidis* functions on nanophase ZnO and TiO₂. *J Biomed Mater Res - Part A* 2006; 78(3):595-604.
169. Webster TJ, Siegel RW, Bizios R. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics. *Biomaterials* 1999; 20:1221-1227.

BIBLIOGRAFÍA

170. Isa ZM, Schneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford CM. Effects of fluoride-modified titanium surfaces on osteoblast proliferation and gene expression. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21:203-211.
171. Meirelles L, Arvidsson A, Albrektsson T, Wennerberg A. Increased bone formation to unstable nano rough titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18:326-332.
172. Davies JE. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials* 2007; 28:5058-5067.
173. Ellingsen JE. On the properties of surface-modified titanium. *Bone Engineering* 2000: 183-189.
174. Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Increasing biocompatibility by chemical modification of titanium surfaces. *Bioimplant Interface* 2003: 323-340.
175. Ward BC, Webster TJ. The effect of nanotopography on calcium and phosphorus deposition on metallic materials in vitro. *Biomaterials* 2006; 27:3064-3074.
176. Zhu B, Lu Q, Yin J, Hu J, Wang Z. Alignment of osteoblast-like cells and cell-produced collagen matrix induced by nanogrooves. *Tissue Eng* 2005; 11:825-834.
177. Butz F, Aita H, Wang CJ, Ogawa T. Harder and stiffer bone osseointegrated to roughened titanium. *J Dent Res* 2006; 85(6):560-565.
178. Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent* 1995; 4:235-243.
179. Vercaigne S, Wolke JGC, Naert I, Jansen JA. A mechanical evaluation of TiO₂-gritblasted and Ca-P magnetron sputter coated implants placed into the trabecular bone of the goat: Part 1. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11:305-313.
180. Vercaigne S, Wolke JGC, Naert I, Jansen JA. A histological evaluation of TiO₂-gritblasted and Ca-P magnetron sputter coated implants placed into the trabecular bone of the goat: Part 2. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11:314-324.

BIBLIOGRAFÍA

181. Wolke JGC, De Groot K, Jansen JA. In vivo dissolution behavior of various RF magnetron sputtered Ca-P coatings. *J Biomed Mater Res* 1998; 39:524-530.
182. Yang Y, Kim K-, Ong JL. A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process - An alternative to plasma spraying. *Biomaterials* 2005; 26:327-337.
183. Liebschner MAK. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. *Biomaterials* 2004; 25:1697-1714.
184. Ogawa T, Ozawa S, Shih J-, Ryu KH, Sukotjo C, Yang J, et al. Biomechanical evaluation of osseous implants having different surface topographies in rats. *J Dent Res* 2000; 79:1857-1863.
185. Seybold EA, Baker JA, Criscitiello AA, Ordway NR, Park C-, Connolly PJ. Characteristics of unicortical and bicortical lateral mass screws in the cervical spine. *Spine* 1999; 24:2397-2403.
186. 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 Implants Res* 1997; 8:442-447.
187. Suzuki K, Aoki K, Ohya K. Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits. *Bone* 1997; 21:507-514.
188. Grizon F, Aguado E, Huré G, Baslé MF, Chappard D. Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: A long term study in the sheep. *J Dent* 2002; 30:195-203.
189. Tete S, Mastrangelo F, Traini T, Vinci R, Sammartino G, Marenzi G, et al. A macro- and nanostructure evaluation of a novel dental implant. *Implant Dent* 2008; 17:309-320.
190. De Bruijn JD, Bovell YP, Van Blitterswijk CA. Structural arrangements at the interface between plasma sprayed calcium phosphates and bone. *Biomaterials* 1994; 15:543-550.
191. Orsini G, Piattelli M, Scarano A, Petrone G, Kenealy J, Piattelli A, et al. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-

BIBLIOGRAFÍA

etched surface in the human posterior maxilla. *J Periodontol* 2007; 78:209-218.

192. Chiapasco M. Early and immediate restoration and loading of implants in completely edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(suppl.):76-91.

193. Gallucci GO, Morton D, Weber HP. Loading protocols for dental implants in edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(suppl.):132-146.

194. De Smet E, Duyck J, Sloten JV, Jacobs R, Naert I. Timing of loading-immediate, early, or delayed-in the outcome of implants in the edentulous mandible: A prospective clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22:580-594.

195. Taylor TD, Agar JR, Vogiatzi T. Implant Prosthodontics: Current Perspective and Future Directions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:66-75.

196. Nkenke E, Fenner M. Indications for immediate loading of implants and implant success. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(suppl. 2):19-34.

197. 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.

198. 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.

199. van Steenberghe D, Quirynen M, Naert I. Survival and success rates with oral endosseous implants. En: Lang NP, Karring T, Lindhe J (eds.). *Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry*. Berlin: Quintessence. 1999: 242-252.

200. Velasco E, Garcia A, Pérez O, Medel R, López J. La valoración médica del paciente implantológico oral. Factores de riesgo generales. *Dentum* 2006; 6:13-18.

201. Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. Systemic conditions and treatment as risk for implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(suppl.):12-26.

BIBLIOGRAFÍA

202. Khadivi V, Anderson J, Zarb GA. Cardiovascular disease and treatment outcomes with osseointegration surgery. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 533-536.
203. Lee HJ, Kim YK, Park JY, Kim SG, Kim MJ, Yun PY. Short-term clinical retrospective study of implants in geriatric patients older than 70 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 442-446.
204. Zupnik J, Kim SW, Ravens D, Karimbux N, Guze K. Factors associated with dental implant survival: a 4-year retrospective analysis. *J Periodontol* 2011; 82: 1390-1395.
205. Anner R, Grossmann Y, Anner Y, Levin L. Smoking, diabetes mellitus, periodontitis and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years. *Implant Dent* 2010; 19: 57-64.
206. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16 year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Impl Res* 2010; 21: 772-777.
207. Chan HL, Misch K, Wang HL. Dental imaging in implant treatment planning. *Implant Dent* 2010; 19: 288-298.
208. Kim YK, Park JY, Kim SG, Kim JS, Kim JD. Magnification rate of digital panoramic radiographs and its effectiveness for preoperative assessment of dental implants. *Dentomaxillofac Radiol* 2011; 40:76-83.
209. Vazquez L, Saulaci N, Belser U, Bernard JP. Efficacy of panoramic radiographs in the preoperative planning of posterior mandibular implants: a prospective clinical study of 1527 consecutively treated patients. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19:81-85.
210. Koong B. Cone beam imaging: is this the ultimate imaging modality? *Clin Oral Impl Res* 2010; 21: 1201-1208.
211. Worthington P, Rubenstein J, Hatcher DC. The role of cone beam computed tomography in the planning and placement of implants. *J Am Dent Assoc* 2010; 141 (10 suppl): 19S-24S.

BIBLIOGRAFÍA

212. Velasco E, García A, Segura JJ, Medel R, España A. Cirugía guiada y carga inmediata en implantología oral. I. Consideraciones diagnósticas y quirúrgicas. *Rev Esp Odontoestomatol Impl* 2008; 16: 211-218.
213. 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.
214. 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.
215. Buser D, von Arx T, ten Bruggenkate C, Weingart D. Basic surgical principles with ITI implants. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11(suppl.): 59-68.
216. Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. *Tissue-Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence. 1985.
217. Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G. *Oral Implantology. Basics, ITI hollow cylinder system*. Nueva York: Thieme. 1996.
218. Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-sumerged dental implants. *Adv Dent Res* 1999; 13: 153-161.
219. Fritz ME. Two-stage implant systems. *Adv Dent Res* 1999; 13: 162-169.
220. Velasco E, Bermudo L, Sánchez E. El tratamiento con implantes orales oseointegrados. Un estudio clínico multicéntrico prospectivo a 1 año. *Arch Odontoestomatol* 2002; 18: 327-35.
221. 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. Parte I. *Dentum* 2009; 9: 101-107.
222. Velasco E, Pato J, Segura JJ, López J, García A, España A. La investigación experimental y la experiencia clínica de las superficies de los implantes dentales. Parte II. *Dentum* 2009; 9: 108-113.

BIBLIOGRAFÍA

223. Velasco E, Jos A, Pato J, Cameán A, Segura JJ. *In vitro* evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of a commercial titanium alloy for dental implantology. *Mutation Res* 2010; 702: 17-23.
224. Valencia S, Gretzer C, Cooper LF. Surface nanofeature effects on titanium-adherent human mesenchymal stem cells. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24:38-46.
225. Ortiz-García I. Estudio histomorfométrico de superficies de implantes en animales de experimentación. Tesis Doctoral. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla. 2011.
226. Lin A, Wang CJ, Kelly J, Gubbi P, Nishimura I. The role of titanium implant surface modification with hydroxyapatite nanoparticles in progressive early bone-implant fixation in vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24: 808-816.
227. Xiao J, Zhou H, Zhao L, Sun Y, Guan S, Liu B, Kong L. The effect of hierarchical micro/nanosurface titanium implant on osseointegration in ovariectomized sheep. *Osteopor Int* 2010; 21:1413-1420.
228. 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.
229. Telleman G, Albrektsson T, Hoffman M, Johanson CB, Vissink A, Meijer HJA, Raghoobar GM. Peri-implant endosseous healing properties of dual acid-etched minimplants with a nanometer-sized deposition of CaP: a histological and histomorphometric human study. *Clin Impl Dent Relat Res* 2011; 13: 153-160.
230. Wennerberg A, Fröjd V, Olsson M, Nannmark U, Emanuelsson L, Johansson P et al. Nanoporous TiO₂ thin film on titanium oral implants for enhanced human soft tissue adhesion: a light and electron microscopy study. *Clin Impl Dent Relat Res* 2011; 13: 184-196.
231. Ostman PO, Wennerberg A, Albrektsson T. Immediate occlusal loading of NanoTite Prevail implants: a prospective 1-year clinical and radiographic study. *Clin Impl Dent Relat Res* 2010; 12: 39-47.

BIBLIOGRAFÍA

232. Pato-Mourelo J. El tratamiento con implantes dentales mediante cirugía guiada asistida por ordenador. Tesis Doctoral. Departamento de Estomatología. Universidad de Sevilla. 2011.
233. Svanborg LM, Andersson M, Wennerberg A. Surface characterization of commercial oral implants on the nanometer level. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2010; 92B: 462-469.
234. Variola F, Brunski JB, Orsini G, Tambasco P, Wazen R, Nanci A. Nanoscale surface modifications of medically relevant metals: state-of-the-art and perspectives. *Nanoscale* 2011; 3: 335-353.
235. Variola F, Vetrone F, Richert L, Jedrzejowski P, Yi JH, Zalzal S et al. Improving biocompatibility of implantable metals by nanoscale modifications of surfaces: an overview of strategies, fabrication methods and challenges. *Small* 2009; 5:996-1006.
236. Szmukler-Moncler S, Piatelli A, Favero GA, Dubruille JH. Considerations preliminary to the application of early and immediate loading protocols in dental implantology. *Clin Oral Impl Res* 2000; 11:12-25.
237. Esposito M, Grusovin MG, Willings M, Coulthard P, Worthington HV. The effectiveness of immediate, early and conventional loading of dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 893-904.
238. 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.
239. Cochran DL, Buser D, Ten Bruggentake CM; Weingart D, Taylor TM, Bernard JP et al. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13: 144-53.
240. Cochran DL, Jackson JM, Bernard JP, Ten Bruggentake CM, Buser D, Taylor TD et al. A 5-year prospective multicenter study of early loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 1324-1332.

BIBLIOGRAFÍA

241. Lethaus B, Kälber J, Petrin G, Brandstätter A, Wingart D. Early loading of sandblasted and acid-etched titanium implants in the edentulous mandible: a prospective 5-year study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 887-892.
242. Mertens C, Steveling HG. Early and immediate loading of titanium implants with fluoride-modified surfaces: results of 5-year prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2011; 22:1354-1360.
243. Bornstein MM, Wittneben JG, Brägger U, Buser D. Early loading at 21 days of non-submerged titanium implants with a chemically modified sandblasted and acid-etched surface: 3-year results of a prospective study in the posterior mandible. *J Periodontol* 2010; 81:809-818.
244. Markovic A, Colic S, Drazic R, Gacic B, Todorovic A, Stajcic Z. Resonance frequency analysis as a reliable criterion for early loading of sandblasted/acid-etched active surface implants placed by the osteotome sinus floor elevation technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 718-724.
245. 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.
246. Cooper L, Felton DA, Kugelberg CF et al. A multicenter 12-month evaluation of single-tooth implants restored 3 weeks after 1-stage surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 182-192.
247. Testori T, del Fabbro M, Feldman S et al. A multicenter prospective evaluation of 2-months loaded Osseotite implants placed in the posterior jaws: 3-year follow-up results. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13: 154-61.
248. Roynesdal AK, Amundrud B, Hannaes HR. A comparative clinical investigation of 2 early loaded ITI dental implants supporting an overdenture in the mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 246-251.
249. Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C. Early versus delayed loading of mandibular implant-supported overdentures: 5-year results. *Clin Impl Dent Related Res* 2010; 12:39-46.

BIBLIOGRAFÍA

250. 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.
251. Friberg B, Raghoobar GM, Grunert I, Hobkirk JA, Tepper G. A 5-year prospective multicenter study on 1-stage smooth-surface Branemark system implants with early loading in edentulous mandibles. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 481-486.
252. Peñarrocha M, Carrillo C, Boronat A, Martí E. Early loading of 642 Defcon implant: 1 year follow-up. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2317-2320.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología

**LA VALORACIÓN CLÍNICA
DE LOS IMPLANTES DENTALES
CON NANOSUPERFICIE**

Tesis Doctoral

LAURA MONTSERRAT MARTÍNEZ HURTADO
DE MENDOZA

Sevilla, 2012