

1

Introducción

*‘Tinc una oda començada
que no puc acabar mai:
dia i nit me l’ha dictada
tot quan canta en la ventada,
tot quan brilla per l’espai [...]’*

L’Oda Infinita

Joan Maragall

1.1. La osteointegración en la implantología dental: perspectiva histórica

En un estudio publicado en 1951 Leventhal concluyó [LEV51]*:

* Las referencias de la presente Tesis Doctoral se nombran con un código alfanumérico de tres letras y dos números. Las tres letras corresponden a las iniciales de los apellidos de los tres primeros autores del texto referenciado. En caso de que sólo haya un autor, son las tres primeras letras de su apellido. En caso de que sean sólo dos autores, las dos primeras letras de la nomenclatura corresponden a las dos primeras letras del apellido del primer autor y la tercera letra de la nomenclatura corresponde a la inicial del segundo autor. Los dos números corresponden a las dos últimas cifras del año de publicación del texto referenciado [continúa].

“Se ha estudiado la reacción del hueso al insertar un total de 80 tornillos de titanio en fémures de ratas [...]. Al final de las seis semanas de implantación, los tornillos sólo estaban ligeramente más fijados al hueso que en el origen; al cabo de doce semanas fue más difícil extraerlos y, al final de las dieciséis semanas de implantación, los tornillos estaban tan fuertemente fijados que en un caso, al intentar extraerlo de su ubicación en el hueso, el fémur se fracturó [...]. Los resultados de este estudio parecen indicar que el titanio puede ser útil en cirugía debido a sus propiedades mecánicas y a su capacidad para no provocar reacciones tisulares. El hecho de que el hueso acabe adherido al titanio puede ser una desventaja en los casos en que los tornillos o los clavos deban permanecer implantados temporalmente. Sin embargo, en el pasado, el empleo de algunas prótesis no ha convencido a los cirujanos porque han permanecido separadas del hueso y ello ha provocado el aflojamiento de las mismas. Como que el titanio se adhiere al hueso, este metal puede ser un candidato ideal para la fabricación de este tipo de prótesis”.

Casi quince años más tarde, el equipo del profesor Brånemark llevó a cabo un trabajo en el que se pretendía investigar la anatomía y la fisiopatología correspondientes a lesiones del tejido óseo y la médula del peroné de una serie de conejos [BB]64]. Con el objetivo de evaluar los cambios tisulares bajo condiciones experimentales controladas, concretamente a través de una microscopía *in vivo*, se ubicaron dentro del hueso cámaras cuyas carcassas estaban fabricadas de titanio comercialmente puro (Ti c.p.). El equipo sueco comprobó, tal y como lo había hecho Leventhal, que se podía conseguir una conexión firme entre el hueso y las carcassas de Ti c.p., siempre y cuando el trauma ocasionado durante la cirugía fuese mínimo. De hecho, después de la cicatrización y la remodelación del tejido era imposible extraer las carcassas sin dañar al hueso circundante ya que la estructura del Ti c.p. se había incorporado completamente en el hueso, y el tejido óseo mineralizado era totalmente congruente con las irregularidades de la superficie del titanio. Esto supuso un resultado sorprendente, ya que con anterioridad a estos hallazgos se creía que era imposible que los metales se integrasen directamente en el hueso. Como consecuencia de todo ello y tras una serie de trabajos que se extendieron durante más de una década, el profesor Brånemark desarrolló un nuevo concepto, llamado osteointegración, que predecía el éxito funcional de los implantes dentales de titanio a largo plazo por medio del contacto íntimo entre el hueso y la superficie del implante [BAB69]; [BHA77].

En el caso que dos referencias diferentes coincidan en su nomenclatura, de acuerdo con las normas expuestas en el párrafo previo, cada una de ellas se acompañarán al final de la nomenclatura con una letra minúscula diferente, utilizando las letras del abecedario de forma correlativa. Ej: [BRB98a], [BRB98b], [BRB98c]. Las normas y páginas web referenciadas en el texto se incluyen en la lista de referencias sin seguir las normas expuestas. Las normas se nombran con las siglas del estamento que la dicta y el número asignado por dicho estamento. Ej: [ASTM F67-00]. Las páginas web se nombran iniciando la referencia con PW- y a continuación las tres primeras letras de la dirección de la página web, exceptuando, obviamente, las www.

La osteointegración se definió como una conexión directa estructural y funcional entre el hueso vivo, ordenado, y la superficie de un implante sometido a carga funcional. Es decir, debe existir contacto directo entre el hueso y el titanio, al menos, bajo la observación de la interfaz con el microscopio óptico [BHA77]. De esta forma se pone de manifiesto que la creación y el mantenimiento de la osteointegración dependen del conocimiento de las capacidades de cicatrización, reparación y remodelación del tejido óseo que circunda al implante.

Más tarde, en contraste con la estrategia de la osteointegración, se desarrolló la estrategia de la fibrointegración, la cual pretendía aprovechar la encapsulación del implante con un tejido conectivo estratificado y blando. Con ello se perseguía imitar al ligamento periodontal, tejido blando altamente vascularizado que rodea a las piezas dentales de forma natural, así como su capacidad de amortiguación de tensiones y sus funciones sensoriales [WEI87]. Esto no se consiguió y la comparación del éxito en los resultados entre una y otra estrategia forzó el abandono del concepto de fibrointegración en beneficio del de osteointegración.

La osteointegración, llamada anquilosis por algunos autores [SVS81], revolucionó en los años 80 la práctica clínica en odontología, así como otras disciplinas médicas. Desde entonces, la investigación en este campo ha mejorado paso a paso múltiples aspectos relacionados con el éxito de la implantología dental, hasta tal punto que la sustitución de las piezas dentales con implantes osteointegrados ha permitido que los pacientes total o parcialmente edéntulos mejoren de manera significativa la capacidad para la masticación y el habla, la estética; y por lo tanto, la aceptación desde un punto de vista psicológico del tratamiento. El paciente con prótesis implantosoportadas adecuadamente osteointegradas se siente más seguro en su actividad cotidiana y ve menos deteriorada su imagen estética. Misch resumió en 12 puntos estas mejoras [MIS95]:

1. Mantenimiento del hueso.
2. Dientes con buena posición.
3. Mantenimiento de las dimensiones verticales.
4. Buena oclusión.
5. Cargas oclusales directas.
6. Mayores porcentajes de éxito.
7. Aumento de la fuerza oclusal.
8. Mejor función masticatoria.
9. Mayor estabilidad y retención.
10. Mejor fonética.
11. Mejor percepción de la posición de los dientes y de las fuerzas ejercidas por ellos.
12. Gran mejora de la satisfacción psicológica.

Los implantes dentales de Ti c.p. osteointegrados (Figura 1.1) se emplean para reemplazar las piezas dentales perdidas por el paciente en una gran variedad de situaciones clínicas [MIS95]; [ESP01]. Históricamente, los implantes de titanio se colocaron en primer lugar para restaurar a los pacientes totalmente edéntulos, situación que todavía representa la mayor aplicación de los mismos en la práctica odontológica (Figura 1.2). Se ha de tener en cuenta que una mandíbula edéntula (Figura 1.3 a) suele ser una mandíbula con una gran reabsorción ósea y por lo tanto, con un volumen de tejido que, debido a su escasez, dificulta la retención de las prótesis removibles tradicionales (Figura 1.3 b), la cual está basada en la interacción mecánica entre la prótesis y los tejidos blandos que recubren la mandíbula. Como contrapartida se han empleado con gran éxito las prótesis implantosoportadas (Figura 1.3 c), fijadas a los implantes ya sea por tornillos de conexión o por cementación. Asimismo, una alternativa que ofrece la cirugía implantológica dental es la fijación de un arco dental removible, o sobredentadura, por medio de dos o más implantes a través de una barra de retención o de varios puntos con sistemas de acoplamiento (Figura 1.4).

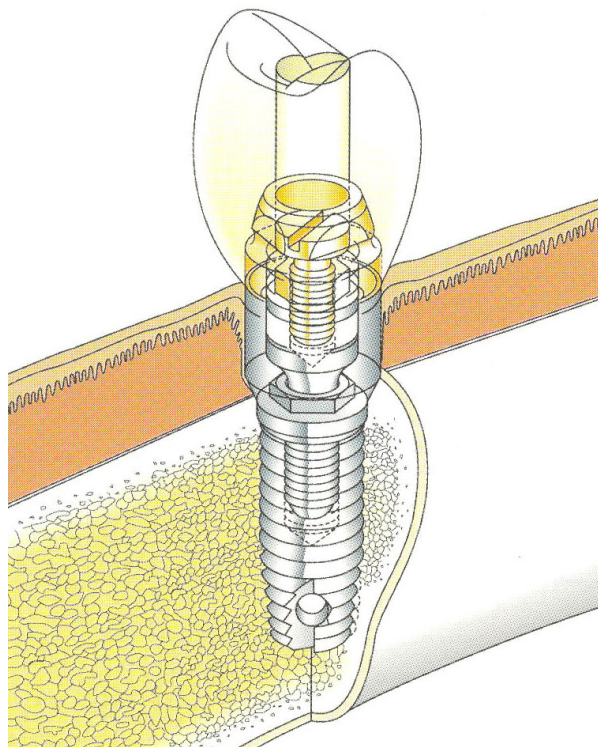


Figura 1.1 Ilustración esquemática de un cuerpo de implante de titanio de tipo Brånemark, así como de los distintos dispositivos de transferencia, también de titanio, y la supraestructura cerámica. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

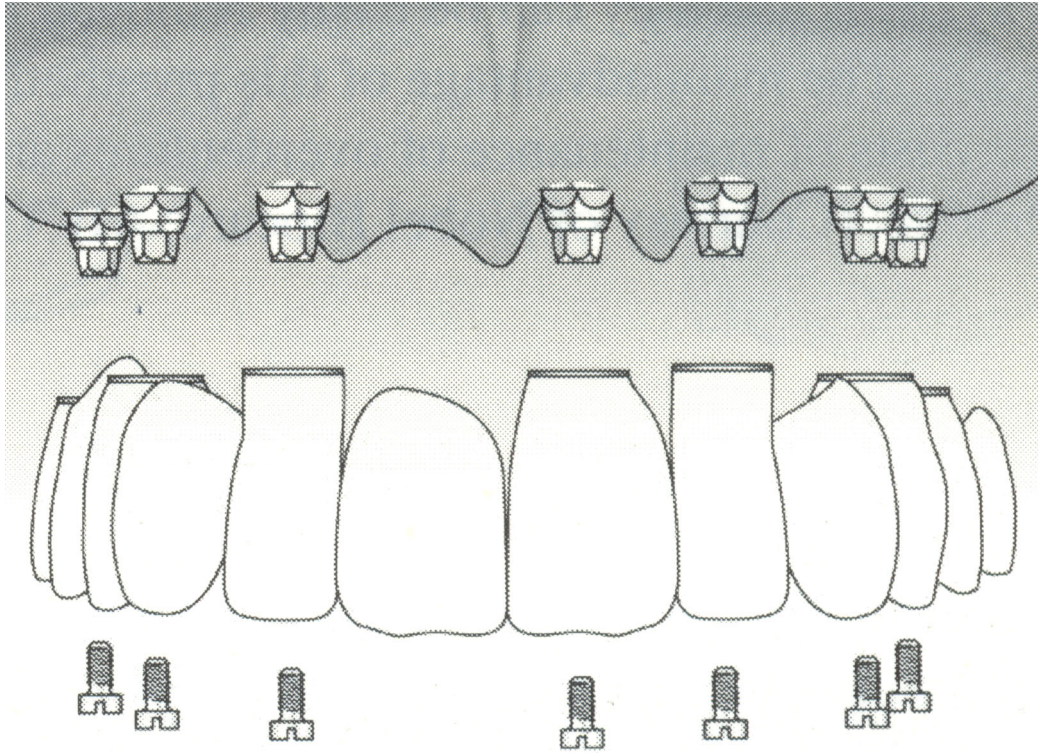


Figura 1.2 Ilustración esquemática de un puente completo soportado por implantes. En este caso la prótesis se fija a los dispositivos de transferencia por medio de tornillos. La alternativa es la fijación de la prótesis sobre el hueso con cemento. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

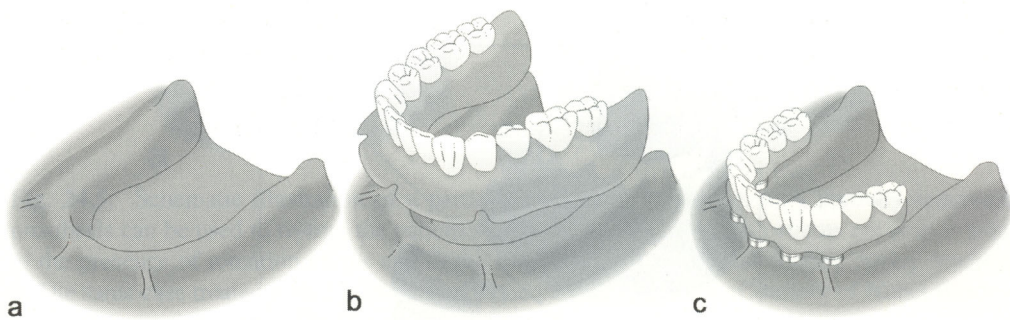


Figura 1.3 a) Ilustración esquemática de una encía edéntula. La retención de una dentadura postiza convencional puede ser difícil cuando se habla o se come por la excesiva resorción del hueso alveolar. b) Dentadura postiza convencional. c) Puente fijo completo implantosoportado. La prótesis se mantiene con fuerza en su ubicación por medio de dispositivos de transferencia permucosos conectados directamente a los implantes dentro del hueso mandibular. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

Posteriormente, los implantes dentales se han empleado para la restauración de edéntulos parciales, ya sean pacientes con falta de piezas individuales o de varias piezas dentales. El tratamiento de estas disfunciones por medio de implantes osteointegrados mejora la respuesta de los mismos, comparando con los métodos tradicionales en los que la necesidad de la preparación para la retención de las prótesis obliga a la extracción de piezas adicionales (Figura 1.5). Este hecho impide, por ejemplo, la conservación de la distancia normal entre dos piezas (diastema) cuando se repara una pieza individual, lo cual sí contempla una restauración por medio de implantes osteointegrados. Asimismo, las prótesis parciales fijas implantosoportadas pueden sustituir las prótesis removibles fijadas mediante ganchos, las cuales no son aceptadas por todos los pacientes (Figura 1.6).

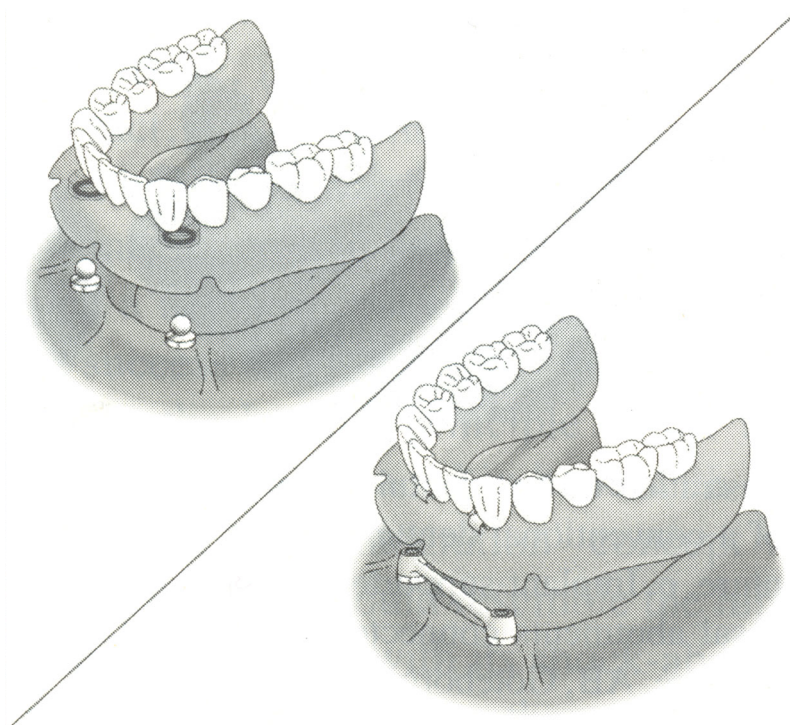


Figura 1.4 Ilustración esquemática de sobredentaduras implantosoportadas. Las sobredentaduras se pueden fijar por medio de varios sistemas de manera que el paciente las pueda extraer con facilidad. Este tipo de sobredentaduras se coloca principalmente en la mandíbula. La principal ventaja de esta solución protésica es los costes iniciales menores. Sin embargo, los costes de mantenimiento de las sobredentaduras son mucho mayores que la de los puentes fijos soportados por implantes. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

Por otra parte, el uso de implantes dentales puede llevarse a cabo en regiones complicadas, siempre que las condiciones anatómicas y clínicas lo permitan, como son la zona del hueso perigóideo y la tuberosidad del maxilar, así como el hueso zigomático [BWB99]; [VEN96]; [WSM97] (Figura 1.7).

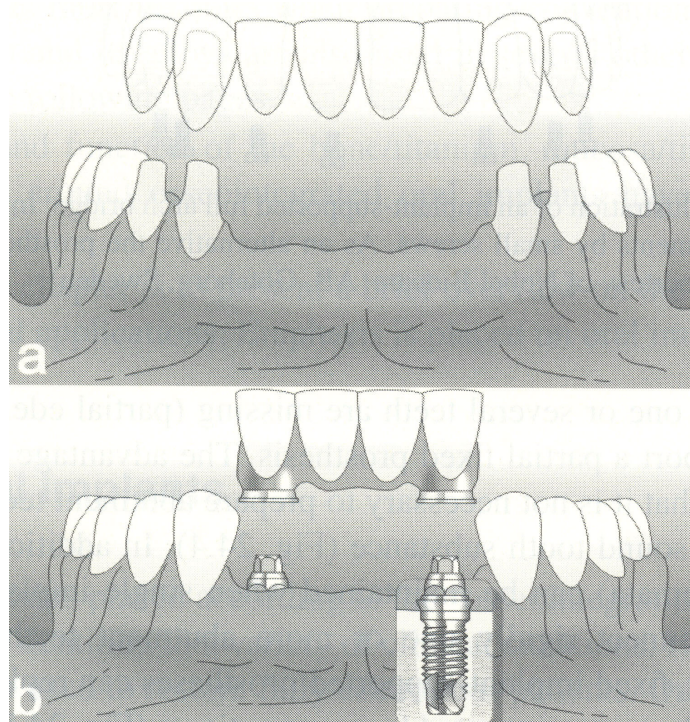


Figura 1.5 Ilustración esquemática de una mandíbula parcialmente edéntula. a) Los dientes perdidos se pueden reemplazar por un puente fijo convencional. Sin embargo, es necesario extraer parte de los dientes cercanos a la zona edéntula para facilitar el anclaje protésico. b) El mismo caso, tratado con implantes dentales. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

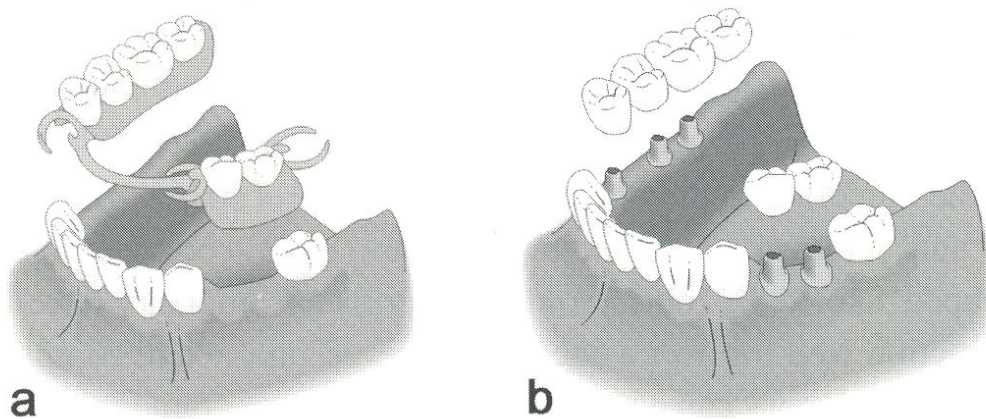


Figura 1.6 Ilustración esquemática de una mandíbula parcialmente edéntula. a) Se puede emplear una prótesis parcial removible para restaurar la función masticatoria. Todos los pacientes no pueden adaptarse a la presencia de los ganchos de anclaje y a los movimientos parciales que la dentadura sufre durante su funcionamiento. b) El mismo caso tratado con dos prótesis parciales implantosoportadas. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

Los implantes dentales también encuentran aplicación como puntos fijos de anclaje para conseguir el movimiento ortodóncico de los dientes [OLJ94]; [WMD96]. Las últimas alternativas para la aplicación de los implantes osteointegrados evalúan la posibilidad de su uso para la osteogénesis mandibular con distractores intraorales [SOY96]; [ULS99].

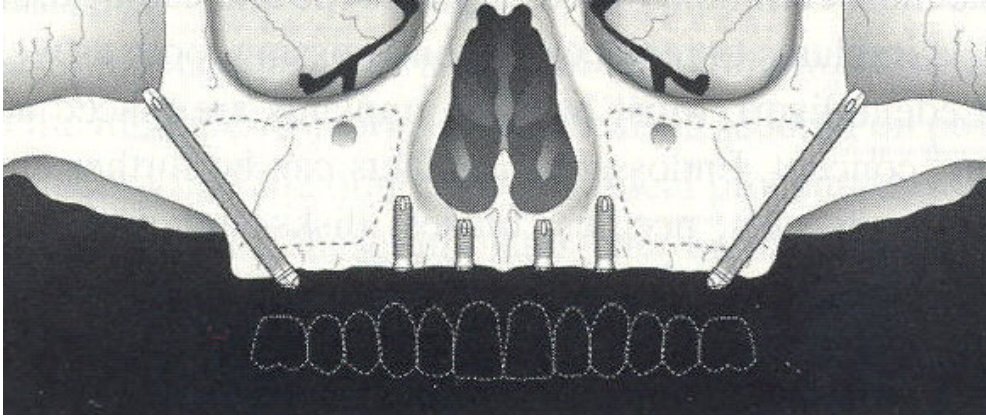


Figura 1.7 Ilustración esquemática de dos implantes largos de titanio ubicados en el hueso zigomático, y de cuatro implantes convencionales colocados en el maxilar. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

A pesar del éxito conseguido en todas estas aplicaciones, que se han desarrollado a lo largo de los últimos 20 años y que se han basado en la consecución de la osteointegración, existen todavía caminos de investigación que pretenden obtener mejores respuestas del Ti c.p., a corto y a largo plazo. Debido a que ello está directamente relacionado con el nivel de aceptación o de rechazo que el tejido ofrezca al implante, así como a las interacciones mecánicas que se producen entre ellos, estas investigaciones se han dirigido fundamentalmente al estudio exhaustivo de la superficie del Ti c.p. Ello implica el conocimiento amplio de las propiedades físicoquímicas y topográficas de la superficie del material, permitiendo a su vez el desarrollo de nuevos diseños y procesos tecnológicos encaminados a la optimización de la respuesta tisular [JON01].

1.2. Los implantes dentales endoóseos

El implante dental (Figura 1.1) es un material aloplástico, aplicado quirúrgicamente sobre un reborde óseo residual con el objetivo de servir como base o cimiento del dispositivo protésico, ya sea éste una dentadura completa o parcial, un puente o una supraestructura dental. Estos implantes dentales se pueden clasificar en función de su forma y/o de su posición. Así, según el criterio de su posición, se pueden dividir en tres subtipos: implantes subperióstios (sobre el hueso), implantes transóseos (a través del hueso) e implantes endoóseos (dentro del hueso). Existe un cuarto tipo constituido por los implantes yuxtaóseos (al lado del hueso). Este tipo de implante, a pesar de que fue el primer tipo desarrollado, no es empleado habitualmente por los odontólogos debido al colapso vascular que provoca en el hueso, pudiéndose considerar un implante en proceso de investigación.

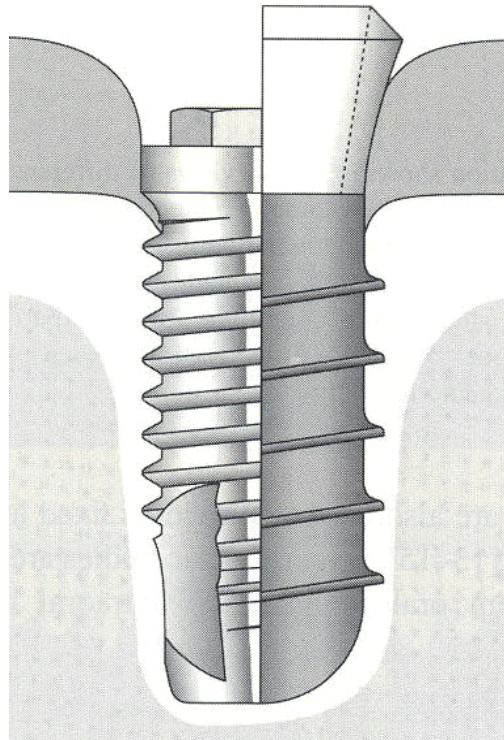


Figura 1.8 Ilustración esquemática que muestra dos tipos diferentes de implantes de titanio endoóseos de raíz roscados. En la izquierda está representado un implante “sumergible” de Brånemark, y en la derecha uno “no sumergible” de ITI. El implante dental de titanio de diseño roscado es el que se emplea más comúnmente en la actualidad. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.

Los implantes subperióstios son estructuras moldeadas y hechas a medida que se alojan por debajo del mucoperiostio; y los implantes transóseos, que sólo se pueden colocar en la

parte frontal de la mandíbula inferior, atraviesan por completo el mucoperiostio y el hueso mandibular. Ambos tipos de implantes han obtenido porcentajes de éxito desigual y, de hecho, los odontólogos prácticamente ya no los emplean.

Sin embargo, los implantes endoóseos (Figura 1.8), que se colocan sobre una columna vertical de hueso, en ambas mandíbulas, a través de una incisión mucoperiosteal, son los implantes más utilizados debido a que se pueden emplear como solución para casi todas las indicaciones, basando su éxito clínico en la consecución de la osteointegración (Figura 1.9). Asimismo, los implantes dentales endoóseos se pueden clasificar, de acuerdo con su diseño, como implantes de espiga, de aguja, de lámina, de disco y de raíz; y estos últimos tienen a su vez múltiples tipos como son los implantes roscados, cilíndricos, perforados, troncocónicos o varias combinaciones de estas formas (Figura 1.10). De entre todos ellos, los más empleados en la actualidad son los implantes de raíz del tipo roscado y del tipo cilíndrico, ambos sin perforaciones, ya que para los implantes perforados se ha determinado una peor respuesta [EHL98]. Los implantes perforados presentan una mayor tasa de infección y perimplantitis, así como de fractura, comparando con implantes no perforados de los mismos fabricantes [AAB96]; [BMB97]. Asimismo, se ha demostrado que se obtienen mejores resultados en la osteointegración de los implantes roscados que en la de los cilíndricos [PAS72]; [CRA86]. No en vano, el desarrollo de la aplicación de la osteointegración en la odontología clínica se ha llevado a cabo con implantes dentales de Ti c.p. de tipo roscado. Los implantes de raíz roscados son los más implantados y, los comentarios y estudios que se hacen en esta Tesis Doctoral están referidos a este tipo de implante dental endoóseo.

El material más ampliamente empleado para la fabricación de los implantes dentales endoóseos es el Ti c.p., debido a su excelente biocompatibilidad, así como por sus adecuadas propiedades mecánicas. La alta biocompatibilidad es principalmente debida a su alta resistencia a la corrosión en el medio fisiológico y queda reflejada a través de su capacidad para la osteointegración. Todos los aspectos relacionados con la aplicación del Ti c.p. a la implantología dental se tratan extensamente en el Apartado 1.3.1.2.

Por último, las superficies de los implantes dentales representan un aspecto de relevancia en el diseño ya que la ingeniería aplicada a las mismas influye de forma significativa en la respuesta de los tejidos circundantes, incluyendo la osteointegración del Ti c.p., tanto a corto como a largo plazo. Las estrategias más utilizadas para mejorar la respuesta tisular consisten en el aumento de la rugosidad (variación de la topografía) o en la aplicación de recubrimientos bioactivos (cambio en las propiedades fisicoquímicas) (Figura 1.11). Todos estos aspectos constituyen el objeto fundamental de estudio de esta Tesis Doctoral.

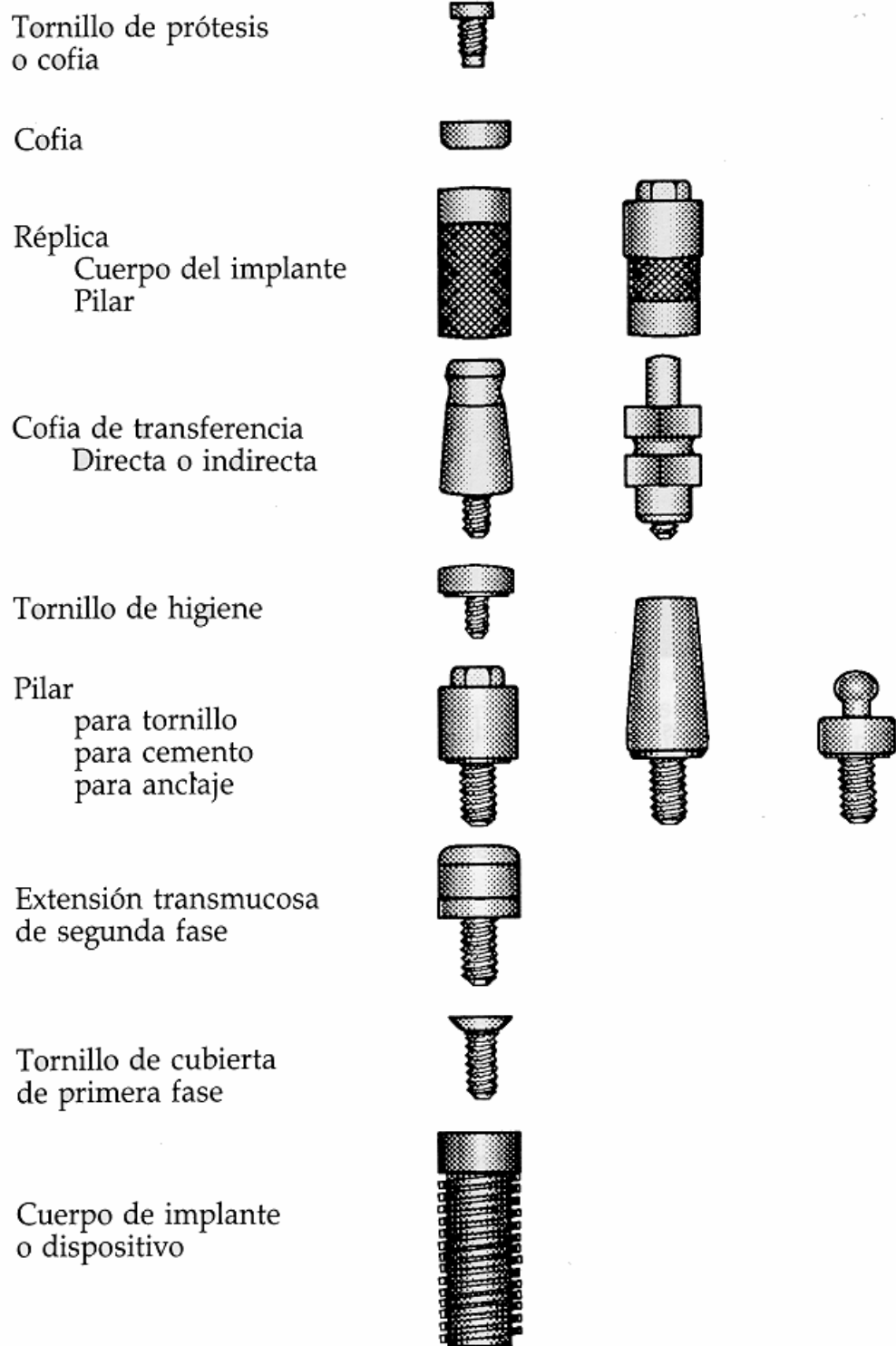


Figura 1.9 Representación de todos los componentes protésicos de Ti c.p. necesarios para llevar la restauración de un diente por medio de un implante dental endoóseo. Adaptado de [GIT90].

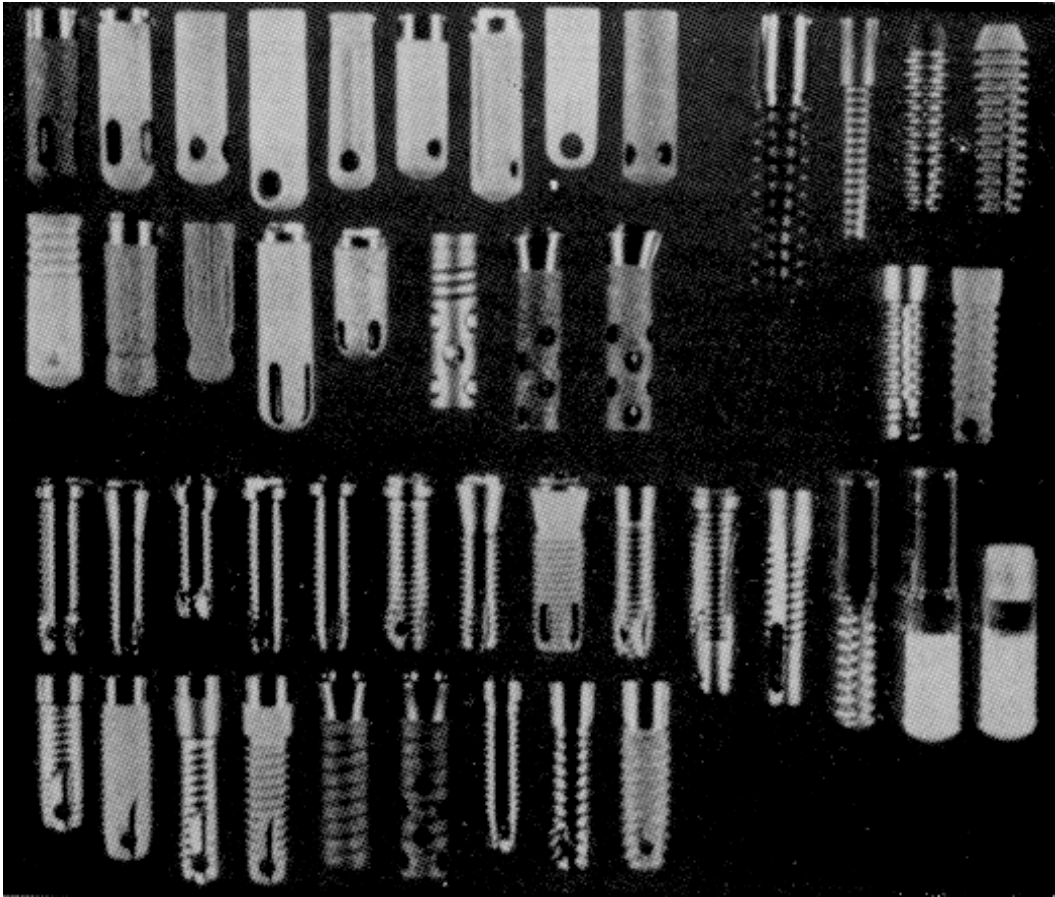


Figura 1.10 *Diversos tipos de implantes roscados de raíz (roscados, cilíndricos, perforados, impactados, rugosos, lisos, ...). Figura obtenida de [MIS95].*

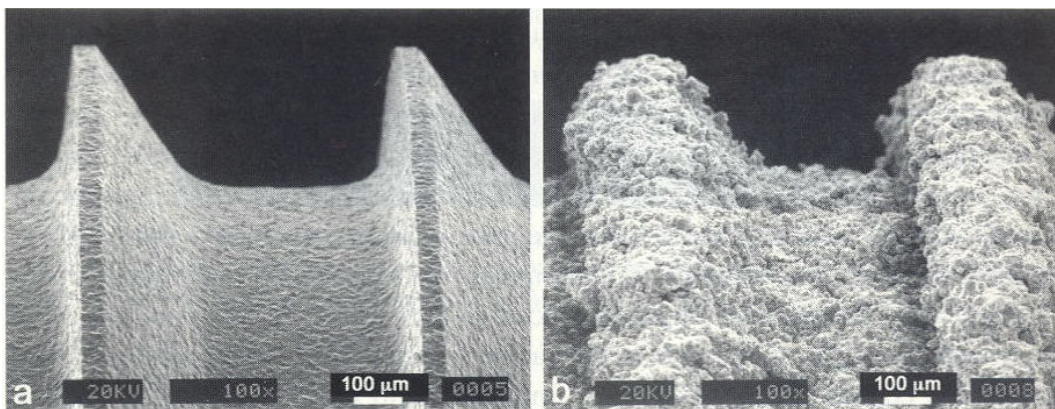


Figura 1.11 *Imágenes de microscopio electrónico de barrido que muestran dos tipos diferentes de modificación de las propiedades superficiales. a) Una superficie de titanio atacada con ácido. b) Una superficie de titanio proyectada con plasma de hidroxiapatita. Figura obtenida de [ESP01] por cortesía de Nobel Biocare.*

1.3. Factores que afectan a la osteointegración

Son seis los factores esenciales, ampliamente aceptados, para conseguir una buena osteointegración. Fueron propuestos por Albrektsson y col. en 1981 [ABH81] y constituyen la base de la buena práctica clínica e ingenieril en la implantología dental:

1. El material del implante.
2. La calidad superficial del implante.
3. El diseño macroscópico y dimensional del implante.
4. El estado del hueso receptor.
5. La técnica quirúrgica.
6. Las condiciones de carga del implante.

Los tres últimos, estado del hueso receptor, técnica quirúrgica y condiciones de carga del implante, son factores propios del control del clínico. Mientras que el diseño, el material y la calidad superficial del implante dental son factores en los que el ingeniero tiene una influencia significativa. No obstante, tal y como sucede en todos los temas relacionados con el estudio, la investigación y el desarrollo de los implantes biomédicos es fundamental el conocimiento multidisciplinar de todos los profesionales implicados.

1.3.1. El material del implante

1.3.1.1. Materiales bioinertes y bioactivos

Un biomaterial es un material no vivo utilizado en un aparato médico y concebido para interactuar con sistemas biológicos [WIL87]. Así pues, el material con el que se fabrique el implante dental es un biomaterial. No obstante, el biomaterial elegido para su fabricación deberá satisfacer las diferentes propiedades requeridas para su buen comportamiento a corto y largo plazo, tales como la biocompatibilidad, la resistencia mecánica, la resistencia a la degradación, la conformabilidad, la disponibilidad, etc [BRB98a].

En cualquier caso, el concepto más importante es que el material debe ser biocompatible. Esto significa que la presencia del biomaterial dentro de los tejidos biológicos provoca respuestas bioquímicas que no son perjudiciales ni para dichos tejidos ni para el buen desempeño de las funciones sustitutorias o de reparación del biomaterial. De hecho, la biocompatibilidad se define como la capacidad de un material de ser utilizado en una aplicación específica con una respuesta adecuada del tejido receptor [WIL87]. La respuesta que el biomaterial provoca en el tejido, dando por supuesta su biocompatibilidad, puede tener diferente carácter. Atendiendo a ello se puede definir un material bioinerte como un

material que no es tóxico y que no es biológicamente activo; mientras que un material bioactivo es un material que no es tóxico y que sí es biológicamente activo [WIL87].

El material bioinerte durante su vida en servicio no cede ninguna sustancia en cantidades perjudiciales, por lo que no provoca reacciones adversas en el tejido. El Ti c.p. es generalmente aceptado como un material bioinerte y, las leves reacciones que provoca en el medio biológico y sus adecuadas propiedades mecánicas, son los factores determinantes para que sea el material por excelencia en la selección para la fabricación de los implantes dentales. A este respecto, cabe decir que su magnífica respuesta en el tejido a corto y a largo plazo es debida a las propiedades específicas de su superficie y, es por ello, que los avances más significativos en la mejora de dicha respuesta se están consiguiendo controlando las distintas propiedades asociadas a la calidad superficial.

El material bioactivo causa reacciones tisulares favorables, lo que lleva al establecimiento de enlaces químicos directos con los tejidos circundantes. La hidroxiapatita (HA) es un material bioactivo para el tejido óseo debido a que es la fase mineral del hueso. Este hecho hace que las células la “reconozcan” como un material biológicamente no ajeno y esto lleva a la unión química entre ella y el tejido ordenado, lo que algunos autores han denominado como biointegración. De hecho, para que un material sea bioactivo en el tejido óseo, es condición indispensable que se forme *in vivo* una capa de HA sobre su superficie, la cual en última instancia se enlaza con el hueso, tal y como se ha descrito. Su principal inconveniente son sus propiedades mecánicas ya que es un material excesivamente frágil. Por esta razón, en la implantología dental, sólo se emplea como recubrimiento sobre el metal. De esta manera, se intenta combinar la bioactividad de la HA con las excelentes propiedades mecánicas del Ti c.p.

Además de la HA y otros fosfatos de calcio, hay otros materiales que han demostrado su capacidad para evitar la formación de la capa colagínosa y avascular. Ejemplos de ello, en los tejidos duros, son los vidrios denominados Bioglass[®] [CAH96]; [MRR99], en diferentes morfologías, modos de obtención y como recubrimientos, o el propio titanio convertido en bioactivo por medio de tratamientos químicos como el de Kokubo y col. (también estudiado en esta Tesis Doctoral) [KMK96]; [KMK97]. En los tejidos blandos, además del Bioglass[®], se han desarrollado ciertas estructuras porosas de membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) [BCM95].

Son dos, pues, las tendencias más importantes en cuanto a la elección del biomaterial para la fabricación del implante dental: el Ti c.p. (bioinerte, osteointegración) y este mismo metal recubierto con una capa de hidroxiapatita (bioactivo, biointegración).

Hay cierta controversia en cuanto a determinar cuál de los dos materiales tiene una mejor respuesta general. Se ha determinado que los implantes recubiertos con HA tienen una mejor respuesta a corto plazo, pero a partir de los cuatro meses de implantación, la osteointegración de los implantes de Ti c.p. mejora todas las características de fijación del implante [GOT94]. También hay estudios que demuestran que los implantes recubiertos con cerámicas bioactivas presentan, con el paso del tiempo, mayores índices de reabsorción del hueso maxilar circundante [BSS91]. Quizás, el mayor problema que presenta este tipo de implantes es que la HA se aplica sobre el Ti c.p. por medio de un tratamiento de proyección por plasma. Esto conlleva, en determinadas ocasiones, que los implantes fallen por degradación de la capa, por desprendimiento de la misma, o porque parte de ella quede embebida, con el paso del tiempo, en la matriz ósea [LFL97].

1.3.1.2. El titanio en la implantología dental

El uso generalizado del titanio para la fabricación de los implantes dentales es debido a que cumple de forma adecuada, y diferenciada con respecto al resto de biomateriales, con todos los requerimientos que un biomaterial debe cubrir en la implantología dental [BRB98a]: biocompatibilidad, osteointegración, biofuncionalidad (adecuadas propiedades mecánicas), resistencia a la corrosión, procesabilidad y disponibilidad.

El titanio es el noveno elemento más abundante en la corteza terrestre y se obtiene a partir de minerales ricos en óxido de titanio (TiO_2) como son el rutilo y la ilmenita. Se descubrió en 1794 [COL84], pero no se pudo separar del mineral de forma eficiente hasta el 1936 debido a su altísima afinidad por el oxígeno. Fue finalmente Kroll quien desarrolló la metodología de obtención que lleva su mismo nombre, y desde entonces el titanio se ha empleado en un número creciente de aplicaciones, entre ellas las biomédicas [POL95]. Así, las técnicas modernas de extracción y refinado permiten la obtención de grandes cantidades del metal para la producción de los grados comerciales “c.p.” (“comercialmente puro”) de titanio, las aleaciones de base titanio y para su uso en otros sistemas metálicos como aleante secundario.

Las normas internacionales [ISO 5832-2]; [ASTM F67-00] determinan cuatro grados de Ti c.p. para su aplicación médica. Los distintos grados se clasifican en función de la cantidad de elementos intersticiales minoritarios que contiene la aleación de Ti c.p. en cuestión (Tabla 1.I). De esta manera, a medida que aumenta el grado (desde el I hasta el IV) aumenta la cantidad de elementos intersticiales y, con ello, como propiedades más significativas, aumenta la resistencia mecánica y disminuyen la ductilidad y la resistencia a la corrosión (Tabla 1.II).

Tabla 1.I Composición química [% en peso], según norma ASTM F67-00, para los productos en barra de los cuatro grados de Ti c.p. para aplicaciones biomédicas.

	N máx.	C máx.	H máx.	Fe máx.	O máx.	Ti
Ti c.p. Grado I	0.03	0.10	0.0125	0.20	0.18	Balance
Ti c.p. Grado II	0.03	0.10	0.0125	0.30	0.25	Balance
Ti c.p. Grado III	0.05	0.10	0.0125	0.30	0.35	Balance
Ti c.p. Grado IV	0.05	0.10	0.0125	0.50	0.40	Balance

En este contexto general, el titanio y sus aleaciones, se han empleado tradicionalmente en el campo biomédico, constituyendo junto con los aceros inoxidable y las aleaciones cromo-cobalto, una de las principales familias de metales seleccionadas para la fabricación de implantes, no sólo dentales, sino también maxilofaciales, ortopédicos, cardíacos, cardiovasculares, y otorrinolaringológicos.

El factor fundamental que hace que el Ti c.p. sea el material elegido para la fabricación del implante dental es que con él es posible alcanzar la osteointegración. Ello está directamente vinculado con su excelente biocompatibilidad, la cual a su vez se relaciona con sus adecuadas propiedades mecánicas y alta resistencia a la corrosión. A continuación se repasan todos estos factores.

Tabla 1.II Propiedades mecánicas requeridas, según norma ASTM F67-00, para los cuatro grados comerciales de titanio para aplicaciones biomédicas.

	Resistencia a la tracción mín. [MPa]	Límite elástico al 0.2% mín. [MPa]	Elongación en 4D mín. [%]
Ti c.p. Grado I	240	170	24
Ti c.p. Grado II	345	275	20
Ti c.p. Grado III	450	380	18
Ti c.p. Grado IV	550	483	15

1.3.1.2.1. Biocompatibilidad y osteointegración

1.3.1.2.1.1. Definición de biocompatibilidad

El término biocompatibilidad debe analizarse con detenimiento para entender porqué el Ti c.p. está considerado universalmente como un material con excelente biocompatibilidad. De hecho, se puede considerar que hay tres diferentes definiciones para el término: la oficial, la normativa y la práctica [RAT01].

La definición oficial de biocompatibilidad, consensuada en la Conferencia de Chester de la European Society for Biomaterials de 1986 [WIL87] y ya enunciada en el Apartado 1.3.1., expone que biocompatibilidad es la capacidad de un material de ser utilizado en una aplicación específica con una respuesta adecuada del tejido receptor. Es una definición precisa y amplia, pero que no profundiza sobre cómo se debe medir la biocompatibilidad.

Esta carencia se suple con la norma ISO10993-1 sobre biocompatibilidad, donde se detallan una serie de ensayos (Tabla 1.III) que debe superar un biomaterial para ser considerado biocompatible. La norma es útil, sobre todo, para detectar posibles daños irreversibles sobre los tejidos, o el cuerpo en general, producidos por el uso de una muestra del material ensayado. Estos daños hacen referencia a la posible genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad en la reproducción, citotoxicidad, irritación, sensibilidad y residuos procedentes de la esterilización. Esta es la definición normativa de biocompatibilidad y su inconveniente radica del hecho que no evalúa la respuesta del material con la forma del implante, en la zona de implantación, para la función específica que ha de desempeñar.

No obstante, el ensayo de efectos locales después de la implantación, lleva directamente a la definición práctica, ya que este ensayo evalúa si se produce la “reacción a cuerpo extraño”. Si el material, después de aproximadamente un mes de implantación, queda envuelto en una cápsula de tejido fino, blando (cartilaginoso) y avascular; y si esta reacción es poco agresiva, un cirujano, de forma práctica, considerará que el material es biocompatible. De acuerdo con esta propiedad, en la práctica clínica, se intentará buscar una aplicación terapéutica adecuada para el material.

Tabla 1.III *Ensayos biológicos para dispositivos médicos, de acuerdo con la norma ISO10993-1.*

Requerimientos para el bienestar animal	Residuos de esterilización (óxido de etileno)
Ensayos de genotoxicidad y carcinogenicidad	Degradación de materiales
Toxicidad en la reproducción	Irritación y sensibilidad
Interacción con la sangre	Toxicidad sistémica
Citotoxicidad <i>in vitro</i>	Preparación de muestras
Efectos locales después de la implantación	Identificación y cuantificación de productos de degradación

1.3.1.2.1.2. Biocompatibilidad del titanio: consecuencias en la osteointegración

Tomando en consideración la definición práctica de biocompatibilidad, expuesta en el Apartado anterior, y de acuerdo a un extenso estudio llevado a cabo por Martison et al. [MGC00], en el que se evalúa la aparición y magnitud de la reacción a cuerpo extraño, prácticamente todo material que no presenta efectos tóxicos y está libre de endotoxinas es biocompatible. De hecho, en el tejido blando, todos los materiales estudiados, incluido el Ti c.p., provocaron la formación de la capa colagínosa y avascular.

Sin embargo, el Ti c.p. es un caso especial, ya que cuando se implanta en tejido duro, el hueso es capaz de crecer ordenado en contacto directo con el implante, sin una apreciable cápsula de tejido blando a su alrededor. No obstante, el implante no está adherido al hueso, ya que a nivel ultraestructural se aprecia una capa biológica de tejido blando de unos

escasos 5-10 nm de grosor que, en el mejor de los casos, separan al Ti c.p. del hueso [TLE97]. Por este motivo se le considera un material con excelente biocompatibilidad, lo cual le permite llevar a cabo su función de anclaje protésico, a largo plazo, de manera óptima. Es decir, su alta biocompatibilidad en hueso es lo que ha permitido el desarrollo de la osteointegración y, por lo tanto, su utilización masiva en la implantología dental.

Es pues, el Ti c.p., lo que se llama un material bioinerte y es su alta “bioinertidad” lo que provoca su alta biocompatibilidad y su capacidad para la osteointegración. Hay algunos autores que sitúan también al Ti c.p. como un material bioactivo, ya sea por el hecho de que sostienen que es capaz de generar la respuesta fenotípica del osteoblasto cuando éste está sobre su superficie [DOS91]; o porque es capaz por sí mismo de adsorber calcio y fósforo en su superficie, lo que permite la creación de un compuesto de fosfato de calcio de tipo cementante [HAN91]; [HAU94] que aprovecharán las células para expresar su fenotipo.

En cualquier caso, la creación de la capa colagínosa, aunque muy fina, parece ser un hecho incuestionable. La mayoría de los autores coinciden en señalar a la alta resistencia a la corrosión del Ti c.p. como la razón principal por la que el Ti c.p. resulta altamente bioinerte en los tejidos y lo que permite su magnífica osteointegración. Steinemann expone ampliamente las propiedades y los procesos eléctricos, físicos y químicos asociados a este hecho [STE98]. Todo ello se resumiría en un modelo toxicológico, corroborado por una serie de estudios en distintos materiales [HDT94]; [TLE97]: cuanto menor sea la cantidad de residuos cedidos por el material al medio biológico, mayor será el contacto entre el tejido y el biomaterial. Es incuestionable que la ausencia de reactividad del Ti c.p. es fundamental en su éxito en la implantología dental. Sin embargo, no debe ser la única explicación, ya que en ese caso, al implantarse en otros tejidos, tendría un comportamiento similar; o por otra parte, cualquier otro material capaz de no ceder productos de su degradación debería expresar la misma respuesta que el Ti c.p.

Las respuestas a estas incógnitas se deben buscar en los procesos biológicos que están asociados a la curación de los tejidos alrededor del implante. Así, cuando un material es ubicado en el hueso, la primera reacción que se produce después de la no despreciable interacción con el agua y los iones del medio fisiológico es la adsorción no selectiva de un gran número de proteínas. A continuación los neutrófilos y los macrófagos interrogan al implante y en función de la conformación, la orientación y el tipo de proteínas adsorbidas, los macrófagos interactúan con la superficie y segregan un cierto tipo y número de citoquinas (mensajeros biológicos moleculares) que atraen a los fibroblastos produciéndose, en última instancia, la encapsulación del biomaterial con el tejido fibroso [KAS02]. Es pues fundamental el tipo de interacción que se produce entre las proteínas y la superficie del implante, así como con las células que intervienen en los procesos de

curación y remodelación del tejido óseo. Ello hará que la respuesta tanto *in vitro* como *in vivo* del Ti c.p. sea superior a la de otros biomateriales, principalmente de otros biometales. La explicación precisa de esos procesos de interacción es desconocida y a pesar de que se han formulado hipótesis consistentes [RAT01] lo cierto es que aún quedan muchas incógnitas por resolver.

La conclusión, en cualquier caso, es que la superficie del material regula la respuesta biológica y, en última instancia la calidad de la osteointegración. Las propiedades físicas, químicas y topográficas de la superficie intervienen de forma decisiva en los procesos biológicos (interacción proteica y celular) y las distintas tecnologías aplicadas sobre ella, unidas a sus propiedades intrínsecas discutidas en este Apartado, son objeto de investigación continua para favorecer la velocidad y la calidad de la respuesta del tejido óseo.

1.3.1.2.2. Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas del Ti c.p., tales como la elasticidad, la resistencia a la tracción, la resistencia específica y la fatiga, son un claro valor añadido a la calidad superficial del metal como elección para su uso en la fabricación de los implantes dentales. A pesar de que los valores concretos para el metal dependen del grado comercial de Ti c.p. elegido, se puede decir que el Ti c.p. posee buenas propiedades mecánicas para su aplicación como implante dental.

El módulo de elasticidad ($100 \div 110$ GPa), el límite elástico ($170 \div 483$ MPa) y la resistencia a la tracción ($240 \div 550$ MPa) del Ti c.p. son valores suficientes para soportar las cargas mecánicas que el implante recibe en boca [BRU92]. El módulo de elasticidad representa la mitad o menos del que poseen otros metales como el acero inoxidable para uso quirúrgico o las aleaciones cromo-cobalto [BMG92]; [BOY94]. Este hecho representa una característica importante ya que comparativamente un menor módulo de elasticidad (más cercano al del hueso), como es ampliamente conocido, disminuye el fenómeno de relajación de tensiones en los tejidos óseos circundantes. Consecuentemente, la remodelación ósea se ve favorecida. En cualquier caso, éste es un factor de menor transcendencia que en las aplicaciones ortopédicas, donde los valores de carga aplicados y, en consecuencia, la resistencia mecánica de los metales elegidos son superiores. Es importante señalar que los valores de resistencia mecánica son fuertemente dependientes del grado comercial del titanio (Tabla 1.II) y de los procesos de conformado y tratamientos térmicos elegidos para la fabricación del implante, pudiendo variar para el grado I de Ti c.p. entre 240 MPa para el material recocido, y 680 MPa para el material deformado plásticamente en frío [BOY94]. En este sentido, el implante dental se obtiene por

mecanizado de barras de Ti c.p. de grados II, III o IV en estado recocido que, a pesar de tener menor resistencia mecánica, facilita las operaciones de mecanizado.

Adicionalmente, la baja densidad del Ti c.p. ($\approx 4200 \text{ kg/m}^3$), comparada con el acero inoxidable ($\approx 7800 \text{ kg/m}^3$), las aleaciones de cromo-cobalto ($\approx 8500 \text{ kg/m}^3$) y de otras aleaciones de titanio ($\approx 4500 \text{ kg/m}^3$), hace que su resistencia específica sea elevada, lo cual es una nueva ventaja para su selección.

Finalmente, la resistencia a la fatiga mecánica es un factor crítico en la vida en servicio del implante dental ya que éste debe soportar cargas cíclicas de carácter flexión-torsión [BRU92] que, en último caso, llevarán a su rotura por medio de la degradación mecánica asociada. A pesar de que existen pocos estudios de la resistencia a la fatiga del Ti c.p. [BOY94], se puede considerar que es baja y, de hecho, los implantes fracasados por rotura del implante están asociados a este tipo de fallo mecánico [MJP93]. No obstante, el número de implantes que rompen por fatiga mecánica es muy escaso, representando un porcentaje inferior al 0.2 % de todos los implantes que fracasan en boca [ESP01].

1.3.1.2.3. Resistencia a la corrosión

El titanio es un material altamente reactivo, siendo fácilmente oxidable por diferentes medios. La cinética de oxidación es extremadamente alta, de manera que los primeros eventos asociados a la oxidación se producen en una escala de tiempo de unos pocos nanosegundos [KAL86]. Debido a esta alta reactividad y la alta velocidad de los procesos asociados a la oxidación, el Ti c.p. está siempre recubierto de una capa de óxido, a no ser que se encuentre en condiciones artificiales de laboratorio como puede ser en cámaras de ultraaltovacío. En la mayoría de los casos, la capa superficial oxidada está compuesta por el más estable de todos los óxidos de titanio, es decir, el dióxido de titanio (TiO_2).

Al contrario que el titanio, el TiO_2 es un compuesto estable, altamente resistente a los ataques químicos de la mayoría de sustancias. La excelente resistencia química y a la corrosión del Ti c.p. es debida a la presencia en su superficie de este óxido químicamente estable [TEL92]. El óxido se distribuye en una densa película de entre 5-10 nm [KAS83] que protege al metal de los ataques químicos, incluyendo el de los agresivos fluidos corporales. Este factor no se debe confundir con que sea químicamente inerte. De hecho, las superficies de TiO_2 reaccionan en soluciones acuosas y adsorben y disocian moléculas orgánicas, actuando en muchos casos, como catalizadoras de un gran número de reacciones químicas [HEC94]. Esta capa de óxido, asimismo, actúa como barrera protectora para evitar la cesión de cualquier tipo de ion desde el interior del metal hacia el medio fisiológico.

Todo ello hace que el Ti c.p. sea un metal tan resistente a la corrosión en contacto con los fluidos corporales como el niobio o el tantalio y, a su vez, significativamente más resistente que el acero inoxidable o las aleaciones de cromo-cobalto [BRB98b]; [ZIP87]; [STM88]. Este hecho tiene consecuencias directas en las buenas reacciones que el Ti c.p. tiene tanto *in vitro* como *in vivo*, es decir, en su excelente biocompatibilidad.

Estas propiedades no se discuten con más profundidad en esta Introducción ya que ello se lleva a cabo en el Capítulo 4 de la presente Tesis Doctoral.

1.3.2. La superficie del implante dental

La calidad superficial del implante dental depende de sus propiedades fisicoquímicas y topográficas (Tabla 1.IV). Tanto unas como otras son relevantes en el comportamiento biológico del Ti c.p.

Tabla 1.IV *Propiedades e información necesaria para describir la calidad de la superficie de un implante. Adaptado de [VWR01].*

Propiedad	Tipo de información
Composición química	Composición atómica Estado químico de los elementos
Estructura/ Orden Desorden	Cristalinidad Inclusiones Vacantes Límites de grano
Morfología Textura Rugosidad Forma	Forma 2D y 3D de los detalles superficiales Área específica Porosidad
Energía superficial	Mojabilidad Adsorción Energía superficial
Eléctrica	Potencial de superficie Cargas superficiales
Mecánica	Elasticidad/plasticidad Tensiones residuales

Es de especial importancia el hecho de que los primeros eventos que se producen tras la implantación (contacto con la sangre, adsorción de proteínas y otra moléculas biológicas, adhesión celular, etc..) son debidos a la interacción entre el ambiente biológico y la superficie del material sintético. Asimismo, la respuesta de las reacciones biológicas y los caminos particulares que eligen las células y el organismo vivo y, como consecuencia, la

secuencia de eventos que llevan a una mejor o peor osteointegración, dependen en fuerte medida de una serie de propiedades superficiales. Sin embargo, todavía no es conocido con profundidad cual o cuales de estos factores son los de mayor relevancia clínica; y cómo influyen sobre la respuesta del organismo. Es este el motivo por el que el objeto principal de esta Tesis Doctoral es la superficie del Ti c.p., así como las modificaciones que se pueden llevar a cabo en ella por medio de diferentes tratamientos y procesos.

Las propiedades de una superficie que, potencialmente, pueden modificar el comportamiento biológico del material son muchas y variadas (Tabla 1.IV). Estas propiedades nos permiten definir exhaustivamente la calidad de la superficie después de los cambios que se operan sobre ella en función de los procesos de fabricación o del tiempo de exposición al medio biológico.

A continuación se detallan las características más importantes de las propiedades fisicoquímicas y topográficas de la superficie del titanio para su uso en implantología.

1.3.2.1. Propiedades fisicoquímicas

El conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del Ti c.p. supone el estudio exhaustivo de las propiedades de la capa de óxido de titanio que crece sobre él de manera natural y espontáneamente, en contacto con el aire y otros medios. Esta capa protege al metal contra el aumento incontrolado de su oxidación, las reacciones químicas y biológicas indeseables, y la corrosión. Como consecuencia, los agentes químicos y biológicos no interactúan directamente con el metal, sino con esta capa estable de óxido.

Se pueden identificar una serie de diferentes estequiometrías de óxidos de titanio sobre la superficie del Ti c.p. (Ti_3O , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , Ti_3O_5 y TiO_2) [FRS83]. El más estable de ellos es el TiO_2 , con el titanio en su estado de oxidación +IV.

En la Tabla (Tabla 1.V) se detallan las propiedades superficiales del titanio que se han mostrado influyentes en la interacción entre el metal y las proteínas y las células.

Del análisis que de todas estas propiedades se puede concluir que [TEL92]; [TSF01]:

- (1) La naturaleza altamente protectora de la capa de óxido, que generalmente sólo tiene unos pocos nanómetros de grosor, es consecuencia de su integridad natural y su estabilidad química en un amplio rango de pH's, electrolitos y fluidos corporales.
- (2) El óxido de titanio superficial se repasa rápidamente después de una pérdida local de pasivación, como por ejemplo por efecto del desgaste mecánico.

(3) La baja solubilidad de los óxidos de titanio hidratados, junto con la aún menor tendencia a formar compuestos de titanio cargados, son aspectos muy relevantes para la biocompatibilidad del titanio.

(4) Se puede asumir una cierta semejanza fisicoquímica entre la superficie limpia del óxido del titanio y el agua como consecuencia de la extensiva hidroxilación/hidratación del óxido y su moderada hidrofiliidad. Esto conlleva una cierta interacción de la superficie con la cáscara de agua que se forma alrededor de las biomoléculas, como las proteínas.

(5) La constante dieléctrica del óxido es similar a la del agua. Este hecho provoca, tal y como ocurre en los fluidos acuosos, la reducción de los efectos de polarización y el apantallamiento de las fuerzas electrostáticas entre partículas cargadas.

(6) La baja carga eléctrica superficial, debida a que el punto isoeléctrico del óxido de titanio está sólo ligeramente por debajo del pH fisiológico, se cree que reduce el riesgo a que se establezcan interacciones fuertes entre la superficie del titanio y los dominios de carga de las proteínas.

(7) La “habilidad natural” a formar capas de calcio-carbonato-fosfato en la superficie del óxido de titanio a través de procesos específicos de intercambio químico con los constituyentes de los fluidos corporales (sangre, fluido intersticial), genera, después de un algún tiempo *in vivo*, la modificación de la interfaz material sintético/material biológico, por formación de una capa de unos pocos nanómetros de grosor.

Tabla 1.V *Propiedades fisicoquímicas seleccionadas del titanio y su óxido [PAR65]; [STE80]; [LID94]; [TEL92];[PR]03].*

Óxido más estable	TiO ₂
Punto isoeléctrico	3,5-6,7
Carga a pH=7	Negativa (-)
Constante dieléctrica del óxido	86-170
Solubilidad a pH=7 [mol/l]	3 · 10 ⁻⁶
Carga de las especies que se disuelven	0
Ángulo de contacto en agua	54
Energía libre superficial (ELS) [mJ/m ²]	50,0
Componente polar de la ELS [mJ/m ²]	31,7
Componente dispersiva de la ELS [mJ/m ²]	18,3

Además, otras propiedades como son las tensiones residuales, el tamaño de grano, el grado de acritud, o las propiedades magnéticas también pueden influir en la respuesta del implante fabricado en Ti c.p.; cuanto menos porque algunas de ellas modifican los valores de las propiedades resumidas en la Tabla 1.V. Sin embargo, éstas han sido estudiadas aún con menor profundidad que las incluidas en la citada Tabla 1.V.

Muchas de estas propiedades son analizadas en las Introducciones y Discusiones de esta Tesis Doctoral, lo cual complementa, de forma significativa, a los comentarios expuestos en este Apartado.

1.3.2.2. Propiedades topográficas

La topografía superficial (rugosidad y textura) puede considerarse la más importante de las propiedades superficiales que influyen en la respuesta del organismo a la presencia del implante. Al menos, es la más conocida y estudiada, tanto *in vitro* como *in vivo* [BITT01]. Es reconocido que, por ejemplo, aumentar la rugosidad del Ti c.p. por encima de la obtenida al ser mecanizado, el implante mejora la respuesta osteoblástica *in vitro* y la fijación mecánica *in vivo*. De hecho, las superficies de los implantes de Ti c.p. comerciales, en la mayoría de los casos, poseen topografías superficiales especialmente diseñadas y manufacturadas atendiendo al conocimiento expreso de que los detalles topográficos, tanto a escala micrométrica como nanométrica, supone un factor de calidad relevante. En el Apartado 1.4. se exponen los distintos tratamientos superficiales cuyo objeto es modificar las propiedades topográficas y físicoquímicas del Ti c.p. con el objetivo de ser empleado en la fabricación de los implantes dentales.

Por lo tanto, es muy importante, primero, determinar y evaluar con rigor y precisión las características topográficas del Ti c.p. para poder obtener datos cuantitativos fiables y, en segunda instancia, poder optimizarlas con respecto a su relevancia biológica. Sin embargo, en el pasado no se ha puesto en práctica ni lo uno ni lo otro.

En este Apartado de Introducción no se profundiza más sobre todos estos aspectos tan significativos porque esto se hace a lo largo de todas las Discusiones de esta Tesis Doctoral y, en especial, en la Introducción de los Capítulos 2, 3, y 7.

1.3.3. Diseño macroscópico y dimensional del implante

La variedad de diseños de implantes dentales endoóseos existentes es muy grande, como ya se ha comentado en el Apartado 1.2.

El diseño del implante es importante desde el punto de vista de la transmisión de cargas en el proceso de remodelado y estabilización del hueso receptor. Que esta repartición de cargas sea óptima se traduce en que se podrán alcanzar con éxito los objetivos de mantener la osteointegración a largo plazo.

En general, un implante de Ti c.p., de cualquier forma y dimensión, puede conseguir la osteointegración, siempre y cuando se obtenga la estabilidad primaria por medio de una

buena técnica quirúrgica que evite el trauma excesivo del tejido óseo y permita un ajuste preciso. Sin embargo, el diseño macroscópico del implante influye en la predicción de cómo se consigue la osteointegración y cómo se mantiene ésta a lo largo del tiempo, soportando cargas funcionales.

En la actualidad, los implantes de raíz de tipo roscado son los preferidos en la implantología dental ya que, comparando con los implantes impactados de tipo cilíndrico, ofrecen dos ventajas principales [SCB98]:

1. Las roscas del implante mejoran la estabilidad primaria, la cual es fundamental para evitar micromovimientos indeseables del implante hasta que se consigue la osteointegración. Esto es importante sobre todo para los implantes no sumergidos o en áreas donde la densidad ósea es baja.
2. Las roscas del implante parecen tener un papel importante en la transferencia de cargas desde el implante hacia el hueso circundante. Este aspecto no está completamente entendido, pero se ha observado histológicamente que las trabéculas óseas, a menudo, apuntan a y se adhieren en los filos de las roscas [CSL98].

En cuanto al diseño, no sólo influye la forma general del implante, sino también su diámetro, su longitud, así como el paso y la altura de la rosca. Todo ello permite al cirujano adaptarse de la mejor forma a la situación clínica en concreto que deba resolver.

1.3.4. Estado del hueso receptor

Este factor es, probablemente, el único en el que los ingenieros no intervienen ni de forma directa ni indirecta.

El estado del hueso receptor es un factor que el clínico debe estudiar cuidadosamente antes de realizar la intervención ya que, en algunos casos, es relativamente sencillo prever el posible fracaso de la implantación. De hecho, un hueso en malas condiciones generales, tales como las debidas a una infección local en la zona del implante o después de una irradiación local, indica una mala situación clínica [HJJ90]; [JHG93].

1.3.5. Técnica quirúrgica

Este es un factor de especial relevancia en el éxito clínico de la implantología dental. De hecho, la descripción y realización cuidadosas de una precisa metodología quirúrgica fue tan importante para la consecución de la osteointegración de los implantes y el desarrollo

de la moderna implantología dental, como el descubrimiento de las especiales propiedades biocompatibles del Ti c.p. [BZA87].

Hay varias técnicas y procedimientos quirúrgicos para la rehabilitación de los pacientes edéntulos. Sin embargo, como regla general, los implantes se deben insertar en el hueso de tal manera que se provoque el mínimo trauma sobre los tejidos. De esta manera el hueso sana y se remodela adecuadamente. Tres aspectos son los más relevantes para alcanzar la osteointegración:

1. El hueso es sensible al calor y una temperatura de más de 42 °C, combinada con un tiempo de exposición de más de un minuto, se ha demostrado resulta en una regeneración ósea inapropiada [ERA83]; [ERI84]. Para evitar el incremento de la temperatura durante el fresado se debe administrar solución salina abundante como refrigerante. Además, se recomienda la utilización de una serie graduada de fresas, con determinadas formas y velocidades de rotación diversas.
2. Se ha de generar un lugar de inserción que permita una gran aproximación entre el implante y el hueso para facilitar al máximo la colonización ósea de la superficie implantaria, ayudando a que se produzcan los mínimos micromovimientos posibles [BMP79]; [HWM83]. De nuevo, el fresado final de la zona de ubicación del implante (tamaño de la fresa y lenta velocidad de fresado) constituye un factor crítico.
3. Se debe evitar cualquier riesgo de infección perimplantaria; por lo que el cirujano debe proceder con las máximas precauciones asépticas y con una administración antibiótica preoperatoria [FRI96a]; [DOF97].

Existen dos modalidades quirúrgicas en función de la colocación del implante: la técnica de implantes sumergidos (o de dos etapas) [ERN97] y la de los no sumergidos (o de una etapa) [BMB97] (Figura 1.8). Actualmente se ha desarrollado una tercera técnica denominada de implantes semisumergidos [FED98]. En la técnica sumergida, el implante se coloca y se recubre con el mucoperiosteó para minimizar las cargas (micromovimientos) y el riesgo de infección durante el periodo de curación (Figura 1.12). El hecho de que requiera de una segunda intervención para poder conectar los casquillos de prótesis, y así poder colocar finalmente la supraestructura protésica, es su principal inconveniente. Para la técnica no sumergida, donde el implante ya queda a través de la mucosa en la primera intervención, se recomienda que no se inicie la carga del implante hasta que haya transcurrido un tiempo de curación del tejido. Esta técnica no sumergida se está imponiendo gracias a que reduce el tiempo de tratamiento y los costes relacionados. Sin embargo, no hay estudios concluyentes con respecto a cual de las dos técnicas muestra un mayor índice de éxito tanto en animales [GRH91]; [WBD96] como en estudios clínicos

[ERG94]; [BMB97]; [ERN97]; [BBI97]; [MAY99], por lo que ambas se aplican en función de la situación clínica y el odontólogo en particular.

Asimismo, la técnica quirúrgica también se puede clasificar en función de si el implante se coloca inmediatamente después de la extracción de los dientes (implantes inmediatos) [LAZ89, ROG96] para reducir el tiempo de tratamiento, aprovechar el máximo nivel de cresta ósea y tener los implantes en la mejor posición; si se espera un periodo de 3 a 8 semanas para que sanen los tejidos blandos (implantes diferidos) [FRI96b]; o si se espera hasta un periodo de entre 6 meses y un año para que se remodele por completo el tejido óseo [FRI96b]. También en este caso la situación clínica particular determina principalmente la técnica empleada.

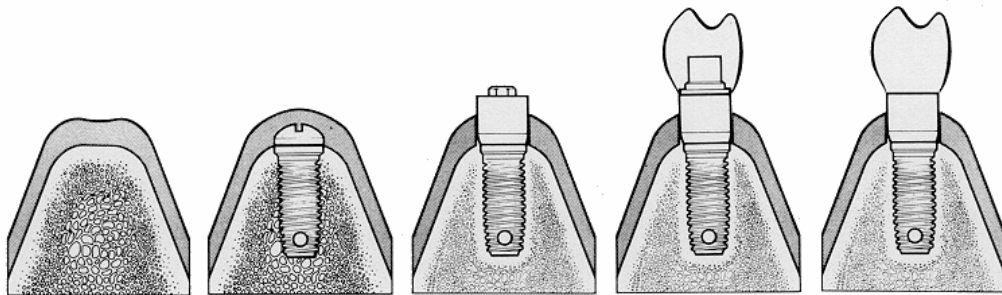


Figura 1.12 Representación esquemática de las fases quirúrgicas para la colocación de un implante dental con la técnica sumergida. Adaptado de [ABH81].

1.3.6. Condiciones de carga del implante

Las condiciones de carga del implante se deben controlar con dos objetivos generales: establecer la osteointegración lo antes posible y mantenerla el mayor tiempo posible.

De esta manera, el estado de carga del implante se debe controlar en los tres periodos entrelazados que definen la relación dinámica progresiva entre el implante y el hueso mandibular [BZA87]:

1. Fase de cicatrización, en la que se forma un nuevo hueso ordenado adyacente al implante inmóvil: consecución de la osteointegración.
2. Cuando el implante queda expuesto a las fuerzas de masticación, el hueso recién formado se remodela según la magnitud, dirección y frecuencia de la carga aplicada: avance de la osteointegración.

3. Después de unos dieciocho meses se llega a un estado estabilizado, que significa que existe un balance entre las fuerzas que actúan sobre el implante y las capacidades de remodelación del hueso receptor: mantenimiento de la osteointegración.

El tiempo para la cicatrización del tejido óseo después de la inserción del implante ha sido estimado entre tres y seis meses, con los implantes libres de carga [ABH81]. Por ello, en general, se considera mejor esperar antes de cargar funcionalmente a los implantes entre 3 y 4 meses en el caso de la mandíbula inferior, y entre 6 y 8 meses en la superior, tanto para la técnica sumergida como para la no sumergida. No obstante, actualmente se está cargando a los implantes sólo unas semanas después de su colocación (implantes de carga prematura) [SWR90]; [TEC97]; [REN99] o, incluso de inmediato (implantes de carga inmediata) [CGR97]; [BEO99]. Estos procedimientos persiguen reducir el tiempo de tratamiento, pero requieren de diseños de implante y de superficie con gran capacidad para acelerar los procesos de curación y remodelación ósea.

No obstante, las cargas prematuras se han de controlar adecuadamente ya que, desde el comienzo de la implantología dental, se sabe que someter al implante a una carga prematura excesiva provoca la formación de una cápsula gruesa de tejido blando alrededor de su superficie, de forma permanente [UHT73]. Esto es debido normalmente a micromovimientos del dispositivo, lo cual lleva inevitablemente al fracaso del implante dental.

Cuando la prótesis ya ha sido conectada al implante, el hueso circundante adyacente al mismo continuará remodelándose hasta llegar a un estado estable. Para llegar a este estado estable con éxito y, por lo tanto, mantener la osteointegración a lo largo del tiempo, se requiere una distribución favorable de las cargas funcionales en el hueso. Se han determinado los factores biomecánicos que influyen en las cargas resultantes sobre los implantes que soportan a puentes fijos [BRU92] y que deben tenerse en cuenta en el seguimiento clínico de los mismos: la distancia entre el implante y el diente, la geometría de la mandíbula, la rigidez del implante, la rigidez del puente, las propiedades mecánicas del hueso cortical, las propiedades mecánicas del hueso esponjoso, la rigidez de la conexión entre el diente y el hueso, si la fijación del implante es uni o bicortical y, la rigidez de la junta atornillada entre el implante y el puente.

1.4. Tratamientos de superficie sobre implantes dentales

La relación entre las propiedades superficiales del material y la respuesta biológica es una de las cuestiones fundamentales en la investigación de los biomateriales. La modificación de la superficie se ha convertido en una herramienta muy valiosa para llevar a cabo estudios que persiguen el conocimiento de cómo la topografía y las propiedades fisicoquímicas de la superficie influyen en las interacciones del tipo material-biosistema. El avance en este conocimiento sigue en progreso y, como consecuencia, se debe esperar que la modificación de la superficie con el propósito de controlar la respuesta del tejido abra nuevas posibilidades de desarrollar dispositivos médicos mejorados, de forma más sistemática, y a una velocidad mayor a la que es posible en la actualidad. En este sentido es donde la ingeniería de superficies tiene su máximo potencial de aplicación en este campo, y donde encuentra el objeto de estudio y el objetivo de trabajo de esta Tesis Doctoral.

Son muchos los tratamientos que se han aplicado sobre el Ti c.p. para aplicaciones biomédicas, y su descripción se puede abordar desde distintos puntos de vista. En función de la propiedad superficial que principalmente modifican o, dicho de otro modo, el efecto que persiguen, se distinguen tres grandes grupos: a) la limpieza de la superficie y/o la eliminación de la capa superficial nativa; b) la modificación de la estructura y la topografía (lisa, rugosa, porosa); y c) la modificación de la composición y la estructura de la capa de óxido o la formación controlada de un nuevo recubrimiento en la superficie, en la mayoría de los casos, cambiando el carácter bioinerte del titanio por un material bioactivo. La mayoría de los métodos tienen un efecto principal, pero también tienen influencia sobre otras propiedades de la superficie.

Los tratamientos más significativos, por ser los más empleados al haber obtenido unos mejores resultados de comportamiento biológico, mecánico, y contra la degradación, para cada uno de los grupos, son: el pulido y la limpieza con disolventes, en el primer caso; el granallado, el ataque ácido y la proyección por plasma de titanio, en el caso de la modificación topográfica; y el ataque alcalino y la proyección por plasma de fosfatos de calcio, para el caso de la modificación de la naturaleza química de la superficie. Los nombrados para los dos últimos grupos, modificación de la topografía y/o la naturaleza química, se estudian directamente o se analizan por comparación en esta Tesis Doctoral, por lo que a lo largo del texto se describen y comentan con profundidad.

Otra clasificación posible, y también muy útil para la descripción de los distintos tratamientos, es la que toma como base el carácter fisicoquímico fundamental del tratamiento empleado:

(1) Métodos mecánicos: desbaste, pulido, mecanizado, y granallado.

(2) Métodos químicos: limpieza con disolvente, ataque ácido, ataque alcalino, pasivado, anodizado, electropulido.

(3) Métodos al vacío: descarga lumínica, descarga eléctrica, implantación iónica.

(4) Métodos de recubrimiento: proyección por plasma, sol-gel, “*magnetron sputtering*”, ablación láser.

(5) Métodos bioquímicos: enlace de iones y/o moléculas activas por adsorción físicoquímica, por enlace covalente con o sin espaciador, y por inclusión en materiales que actúan de portadores.

La Tabla 1.VI muestra un resumen de los diferentes tratamientos superficiales que se han llevado a cabo sobre el titanio para aplicaciones biomédicas. Para una descripción completa de los métodos y de los efectos que estos tienen sobre la respuesta del Ti c.p., se recomienda la lectura de los exhaustivos trabajos de revisión de Lausmaa [LAU01] y de Bagno y DiBello [BAB04], con profusión de referencias.

Tabla 1.VI *Resumen de los tratamientos superficiales más comúnmente empleados sobre el titanio, así como los efectos principales que tienen sobre las diferentes propiedades superficiales.*

Método	Efecto
Desbaste, Pulido	Desincrustar restos sólidos de contaminantes, eliminar capas nativas /Obtener un acabado superficial muy liso.
Granallado, Arenado, Granallado de pretensión	Desincrustar restos sólidos de contaminantes, eliminar capas nativas. /Aumentar la rugosidad superficial /Mejorar la adhesión en el enlace/Introducir tensiones residuales.
Limpieza química con disolventes	Eliminar contaminantes
Ataque/Grabado ácido	Desincrustar restos sólidos de contaminantes, eliminar capas nativas/ Modificar la rugosidad superficial/Eliminar tensiones.
Ataque/Grabado alcalino	Hidroxilar/Mejorar la formación de apatita: conferir bioactividad/Aumentar la rugosidad superficial.
Pasivado en ácido o por tratamientos térmicos	Oxidar/Minimizar liberación de iones.
Tratamiento con fosfatos de calcio y/u otros iones	Precipitar capas de apatita/Modificar la composición superficial.

Tabla 1.VI Continuación.

Método	Efecto
Ataque con H ₂ O ₂	Oxidar, hidroxilar/Aumentar rugosidad por grabado/Limpiar y esterilizar/Eliminar capas nativas.
Electropulido	Eliminar tensiones/Obtener superficies lisas y uniformes.
Anodizado, oxidación anódica	Modificar la estructura y la composición del óxido/Mejorar la resistencia a la corrosión/Disminuir liberación de iones/Aumentar la rugosidad superficial/Obtener superficies porosas.
Tratamiento por descarga lumínica	Limpiar superficie/Eliminar capas nativas/Grabar/Esterilizar/Oxidar, nitrurar.
Tratamiento por descarga eléctrica	Aumentar la rugosidad superficial.
Implantación iónica	Modificar la composición superficial/Mejorar la resistencia a la corrosión y al desgaste.
Recubrimiento sol-gel	Recubrir con material bioactivo.
Recubrimiento por “ <i>magnetron sputtering</i> ”	Recubrir con material bioactivo/Aumentar Rugosidad.
Recubrimiento por proyección por plasma de fosfatos de calcio	Recubrir con material bioactivo/Aumentar Rugosidad.
Recubrimiento por proyección por plasma de titanio	Aumentar Rugosidad. Generar estructura microporosa.
Ablación láser	Recubrir con material bioactivo.
Adsorción fisicoquímica de moléculas biológicas	Interaccionar selectivamente con las proteínas/Bioactividad.
Enlace covalente de moléculas biológicas	Interaccionar selectivamente con las proteínas/Bioactividad.
Recubrimiento de moléculas biológicas por inclusión en materiales portadores	Interaccionar selectivamente con las proteínas/Bioactividad.

1.5. El hueso

Esta es una breve introducción a la terminología principal y descriptiva de los componentes del hueso, sin pretender ser exhaustiva en ninguno de estos aspectos. Se puede hallar una descripción más detallada del hueso, incluyendo su estructura, vascularización, células, matriz, mineralización, formación, remodelación, interacción intercelular y los efectos de las citoquinas y los factores de crecimiento en una serie de trabajos de revisión [ARN90]; [FZB92]; [MBH95]; [ATH96]; [BGC96a]; [BGC96b]; [HIL98]; [LEL01].

El hueso es un tejido de soporte especializado en el que los componentes extracelulares están mineralizados, con el objetivo de hacerlo rígido y resistente, mientras que, a la vez, mantiene una alta elasticidad.

El hueso sirve de reservorio para el calcio y otros iones inorgánicos, participando de la homeostasis del calcio en todo el organismo. Todos los huesos se mantienen, a lo largo de su vida, en un estado dinámico de crecimiento, remodelación y reabsorción que le permite adaptarse a cambios en las propiedades mecánicas y en la homeostasis del calcio.

El hueso está compuesto de células en una matriz extracelular que contiene sustancias básicas de proteoglicanos y otras proteínas, de entre las cuales la más abundante es el colágeno dispuesto en forma de fibras, principalmente compuestas de colágeno tipo I. El componente mineral son, principalmente, cristales de hidroxiapatita. En el hueso, el colágeno aporta el sustrato sobre el que se depositan los cristales de hidroxiapatita y, por otra parte, provee al tejido de la suficiente tenacidad para evitar la fragilidad que el compuesto inorgánico tiene.

Las células que se pueden encontrar en el hueso son de diferentes tipos: osteoblastos, osteocitos, de revestimiento y osteoclastos, siendo los tres primeros tipos células procedentes de la diferenciación de células de tipo mesenquimatoso, llamadas células osteoprogenitoras. Los osteoblastos son los responsables de la síntesis y secreción de los compuestos orgánicos e inorgánicos de la matriz extracelular del hueso nuevo (osteoides) y, cuando quedan atrapados entre el osteoide mineralizado, pasan a llamarse osteocitos (Figura 1.13). Los osteoblastos que no quedan finalmente atrapados en el hueso por la acción osteogénica, asumen una morfología aplanada y se convierten en células de revestimiento [BER92].

La deposición de calcio parece estar asociada con vesículas unidas a la membrana (vesículas matriciales) que derivan de la membrana plasmática de los osteoblastos y que contienen

fosfatasa alcalina y otros fosfatos que neutralizan el efecto de los pirofosfatos, inhibidores de la deposición de sales de calcio [LEL01].

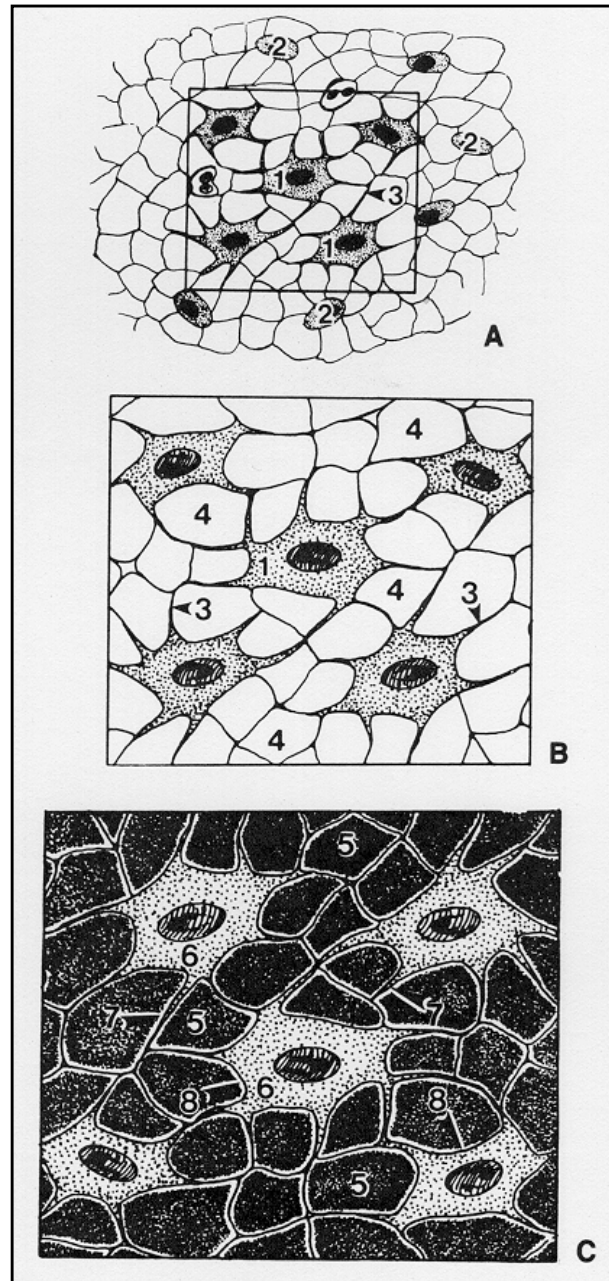


Figura 1.13 Etapas de la formación ósea. A y B ilustran una red de osteoblastos (1) que se ha diferenciado a partir de las células progenitoras (2). Las prolongaciones celulares (3) de un osteoblasto se unen con las de los demás osteoblastos. Estas células segregan colágeno y sustancia fundamental amorfa a la matriz intercelular (4), produciendo así la matriz osteoide. C muestra un hueso totalmente formado tras la mineralización de la matriz. La matriz (5) se encuentra calcificada. Los nutrientes llegan a las células, que se denominan osteocitos (6), a través de los canaliculos (7). Los espacios que rodean los osteocitos se conocen como lacuna (8). Figura obtenida de [LAK93].

Los osteoclastos son células multinucleadas que derivan de células madre de origen hematopoyético a través de células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos. Los osteoclastos están involucrados en la reabsorción y, como consecuencia, en la remodelación ósea.

1.5.1. Hueso inmaduro y hueso laminar

Existen dos formas principales de hueso, el hueso inmaduro y el hueso laminar. El hueso inmaduro origina el esqueleto embrional. A continuación y a medida que se desarrolla el esqueleto este tipo de hueso es reabsorbido y remplazado por hueso maduro. Los callos de fractura siguen la misma secuencia [BGC96a]. Si se compara con el hueso laminar, el hueso inmaduro es más flexible, más frágil y se deforma con mayor facilidad. Está constituido por una distribución irregular de fibrillas de colágeno y contiene, aproximadamente, cuatro veces más células formadoras de hueso por unidad de volumen. La mineralización del hueso inmaduro sigue un modelo irregular mientras que el hueso laminar tiene una distribución de mineral dentro de la matriz relativamente uniforme.

El hueso laminar está compuesto por capas sucesivas con una alta organización infraestructural. Puede estar compuesto por una masa sólida, denominada hueso compacto o cortical, o puede estar dispuesto como una esponja, llamado entonces hueso trabecular o esponjoso (Figura 1.14).

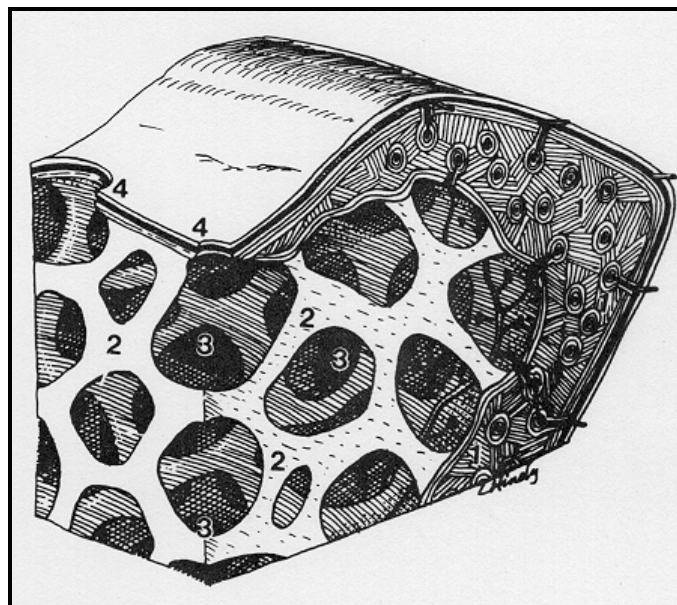


Figura 1.14 Representación del hueso cortical (1) y trabecular (2). También se advierten los espacios medulares (3). El reborde residual (4) en esta zona está formado por hueso trabecular (esponjoso) tapizado por mucosa bucal. Figura obtenida de [LAK93].

1.5.2. Hueso compacto o cortical

El hueso compacto o cortical (Figura 1.15) forma una capa exterior densa y protectora alrededor de todos los huesos, y se constituye a partir de la disposición adyacente y parcialmente sobrepuesta de formaciones cilíndricas, llamadas osteonas. Un Sistema Harvesiano consiste en vasos sanguíneos y nervios dispuestos en un “túnel” llamado canal Harvesiano, rodeado de una lamela. En las lamelas se encuentran los osteocitos, que se comunican entre ellos a través de extensiones propias ubicadas en pequeños canales llamados canalículos (Figura 1.13). Los osteocitos están embebidos dentro de la matriz ósea mineralizada. Los espacios entre las osteonas se rellenan con lamelas intersticiales, que también contienen células formadoras de hueso.

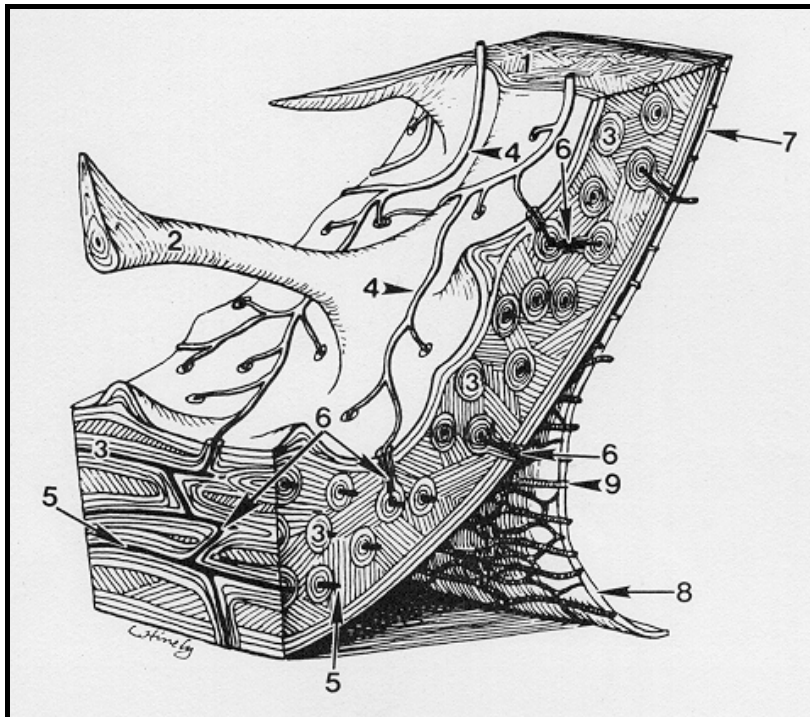


Figura 1.15 Representación del hueso cortical (1), las trabéculas (2), los sistemas harvesianos u osteonas (3), los vasos sanguíneos dentro del espacio medular (4) y los vasos dentro de los canales harvesianos (5). Se advierten también los canales comunicantes de Volkmann (6). El tejido óseo que muestra esta figura es maduro compacto o laminar. El periostio se encuentra adherido en el punto 7 y levantado de la superficie ósea en el punto 8. La porción fibrosa del periostio se ha desprendido de la superficie del hueso, mientras que la mayor parte de la capa celular queda adherida a ella. El periostio es una estructura muy vascularizada, como se observa por la abundancia de vasos en su interior (9). Los vasos periósticos se comunican con los canales harvesianos a través de los canales de Volkmann (6). Figura obtenida de [LAK93].

1.5.3. Hueso trabecular o esponjoso

El hueso trabecular o esponjoso (Figura 1.14) está localizado por debajo de la capa de cortical. La compleja malla de hueso trabecular forma el andamio interno que ayuda al hueso a mantener su forma cuando éste se expone a esfuerzos mecánicos. El rígido hueso trabecular, cuando se observa en un microscopio tiene una forma “esponjosa”, y no está formado por la típica distribución estructural del hueso cortical, a partir de osteonas. La cavidad medular central, contiene la médula ósea y la médula amarilla, y está conectada directamente con el hueso trabecular. Los huesos largos contienen una diáfisis (caña) y una epífisis (cabeza) separadas por la zona de crecimiento. El área que hay entre la epífisis y la diáfisis se conoce como la metáfisis.

1.5.4. Interfaz en el tejido óseo

La interfaz en el tejido óseo se puede clasificar en dos tipos. La interfaz de tipo célula-matriz y la interfaz de tipo matriz-matriz [KEN93]. La célula-matriz aparece cuando diferentes células óseas interactúan con las superficies de la matriz del hueso. La matriz-matriz ocurre cuando el hueso nuevo se deposita sobre el viejo. Una tercera situación de intercara puede ser cuando la matriz del hueso crece sobre un implante.

1.5.5. Líneas cementarias y líneas de reposo

Las líneas cementarias se definen como la zona más externa de las osteonas [BGC96a] (Figura 1.16). Estas capas muy finas de matriz orgánica separan, más que unen o cementan, la matriz de lamelas adyacentes. Aunque en las secciones histológicas se ven como líneas, cubren por completo la superficie exterior de las osteonas y, por lo tanto, se han de considerar como capas o lamelas. En general, las extensiones celulares de los canalículos y las fibrillas de colágeno no atraviesan las líneas cementarias. En consecuencia, cada una de las osteonas está aislada de todas las adyacentes.

Las líneas cementarias y las líneas de reposo (Figura 1.16) tienen una composición muy similar [NCZ94]. Las líneas cementarias reflejan la acumulación de material orgánico y mineral en la interfaz matriz-matriz, mientras que las líneas de reposo corresponden a la acumulación de material orgánico y mineral en la interfaz célula-matriz. Las líneas cementarias separan zonas de hueso de diferentes edades y, a menudo, con diferente cantidad de mineral, mientras que las líneas de reposo separan lacunas y canalículos de los osteocitos. Sin embargo, la terminología no es clara y, a veces, el término línea de reposo también incluye a las líneas cementarias [SCH78]. En la discusión de [NCZ94], la densa capa que se forma en el borde del hueso mineralizado, a través de la superficie de un implante, también se describe como una línea de reposo.

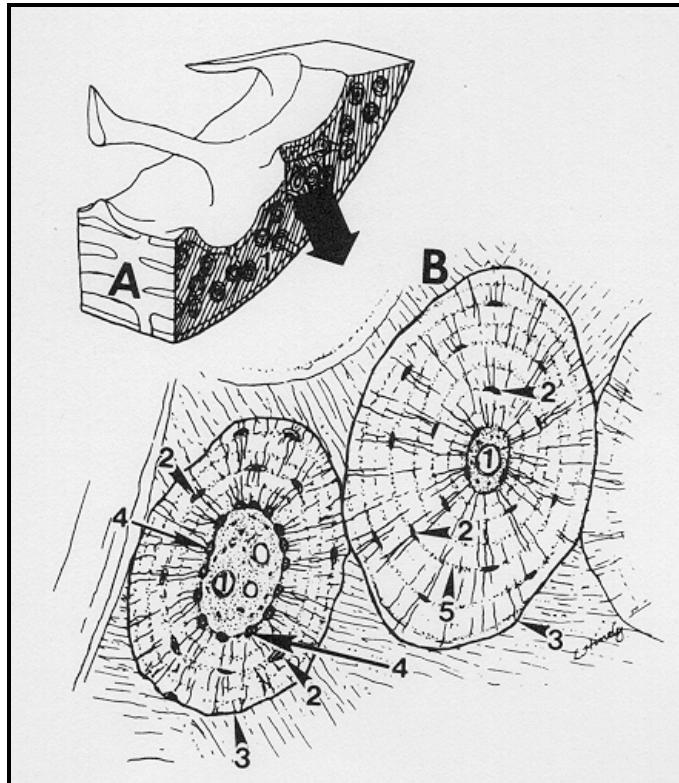


Figura 1.16 *A, muestra parte del hueso mandibular. B es una imagen a mayor aumento del fragmento del recuadro de A. B muestra dos osteonas cortadas transversalmente. Obsérvense los canales Harvesianos (1), los osteocitos (2) y la línea cementaria (3). El endostio, compuesto de osteoblastos y células progenitoras, aparece en 4. Los osteocitos (2) y las líneas de reposo (5), con las que se comunican, forman láminas de apoyo. Figura obtenida de [LAK93].*

1.5.6. Periostio y endostio

El periostio consiste en dos capas, una capa externa que es densa y fibrosa y una capa interna que es blanda, con más vasos sanguíneos y células (Figura 1.15). Las células de la capa interna pueden ayudar a formar una cantidad extra de callo óseo durante los procesos de curación de las fracturas [BUC91]. A medida que aumenta la edad, el periostio se hace más fino y, cuando el esqueleto alcanza la madurez, la capa osteogénica ha desaparecido casi por completo. A pesar de estos cambios, las células del periostio continúan formando hueso nuevo a lo largo de la vida. En el hueso, las fibras parecen tener un papel predominante en la regulación de la nucleación y crecimiento de los cristales de hidroxapatita, al ser un sitio preferencial para que se produzca este hecho. Las propiedades de la superficie de las fibras de colágeno de tipo I están controladas por un rango amplio de proteínas no colágenas, que incluyen pequeños proteoglicanos, con una cadena con alta densidad de cargas negativas. Es posible que uno de los papeles de estas moléculas

eléctricamente cargadas sea regular e influenciar la deposición y el crecimiento del mineral [WIF91].

El endostio (Figura 1.15) se diferencia del periostio en que sólo contiene una capa de células, que es similar a la capa celular del periostio, ya que se compone de células progenitoras óseas, osteoblastos y osteoclastos. Por tanto, el periostio y el endostio representan las fuentes que reparan el daño producido al tejido óseo.

1.6. Referencias

- [AAB96] Åstrand P, Almfeldt I, Brunell G, Hamp S-E, Hellem S, Kerlsson U. Non-submerged implants in the treatment of the edentulous jaw. A 2-year longitudinal study. *Clin Oral Implants Res* 7 (1996) 337-344.
- [ABH81] Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. *Acta Orthop Scand* 52 (1981) 155-170.
- [ARN00] Arnett T. Update on bone cell biology. *Eur J Orthod* 12 (1990) 81-90.
- [ASTM F67-00] Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (2002).
- [ATH96] Athanasou N. Cellular biology of bone-resorbing cells. *J Bone Joint Surg Am* 78 (1996) 1096-1112.
- [BAB04] Bagno A, di Bello C. Surface Treatment and Roughness Properties of Ti-based Biomaterials. *J Mater Sci: Mater Med* 15 (2004) 935-949.
- [BAB69] Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3 (1969) 81-100.
- [BBI97] Baecker W, Becker BE, Israelson H, Lucchini JP, Handelsman M, Ammons W, Rosenberg E, Rose L, Tucker LM, Lekholm U. One-step surgical placement of Brånemark implants: a prospective multicenter clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12 (1997) 454-462.
- [BBJ64] Brånemark PI, Breine U, Johansson B, Roylance PJ, Röckert H, Yoffey JM. Regeneration of bone marrow. *Acta Anat* 59 (1964) 1-46.
- [BCM95] Braucker JH, Carr-Brendel VE, Martinson LA, Crudele J, Johnston WD, Johnson RC. Neovascularization of synthetic membranes directed by membrane microarchitecture. *J Biomed Mater Res* 29 (1995) 1517-1524.
- [BEO99] Brånemark PI, Engstrand P, Öhrnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, Darle C, Lekholm U. Brånemark Novum: a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Clin Implant Dent Rel Res* 1 (1999) 2-16.
- [BER92] Bernard B. Calcium metabolism and bone mineralization. En "Bone Metabolism and Mineralization. Vol. 4"; ed. Hall B. CRC Press, Boca Raton (1992) pp. 73-98.
- [BGC96a] Buckwalter J, Glimcher M, Cooper R, Recker R. Bone Biology I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect* 45 (1996) 371-386.
- [BGC96b] Buckwalter J, Glimcher M, Cooper R, Recker R. Bone Biology II: Formation, form, modelling, remodelling and regulation of cell function. *Instr Course Lect* 45 (1996) 387-399.
- [BHA77] Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallen O, Öhman A. Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 11:suppl.16 (1977) 1-132.

- [BMB97] Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Belser UC, Lang NP. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res* 8 (1997) 161-172.
- [BMG92] Bobyn JD, Mortimer ES, Glassman AH, Engh CA, Miller JE, Brooks CE. Producing and avoiding stress shielding. *Clin Orthop Rel Res* 264 (1992) 79-96.
- [BMP79] Brunski JB, Moccia AFJ, Pollack SR, Korostoff E, Trachtenberg DI. The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue-implant interface. I. Histological aspects. *J Dent Res* 58 (1972) 1953-1969.
- [BOY94] Boyer R, Welsh G, Collings EW (eds.) "Materials Properties Handbook: Titanium Alloys". ASM International, Materials Park (1994).
- [BRB98a] Breme J, Biehl V. Metallic biomaterials. En "Handbook of Biomaterials Properties"; eds. Black J, Hastings G. Chapman & Hall, London (1998), p.135.
- [BRB98b] Breme J, Biehl V. Metallic biomaterials. En "Handbook of Biomaterials Properties"; eds. Black J, Hastings G. Chapman & Hall, London (1998), p.137.
- [BRU92] Brunski JB. Biomechanical factors affecting the bone-dental implant interface. *Clinical Mater* 10 (1992) 153-201.
- [BSS91] 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* 25 (1991) 889-902.
- [BTT01] Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P, eds. "Titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications". Springer Verlag, Berlin (2001).
- [BUC91] Buckwalter J, Cruess R. Healing of musculoskeletal tissues. En "Fractures in adults. Vol 1"; eds. Rockwood CJ, Green D, Bucholz R. Lippincott, Philadelphia (1991) 181-222.
- [BWB99] Balshi TJ, Wolfinger GJ, Balshi II SF. Analysis of 356 pterygomaxillary implants in edentulous arches for fixed prosthesis anchorage. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14 (1999) 398-406.
- [BZA87] Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. "Prótesis tejido-integradas. La osteointegración en la odontología clínica". Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin (1987).
- [CAH96] Cao W, Hench LL. Bioactive materials. *Ceram Int* 22 (1996) 493-507.
- [CGR97] Chiapasco M, Gatti C, Rossi E, Haefliger W, Markwalder TH. Implant-retained mandibular overdentures with immediate loading. A retrospective multicenter study on 226 consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 8 [1997] 48-57.
- [COL84] Colling EW. "The Physical Metallurgy of Titanium Alloys". American Society for Metals. Metals Park, Ohio, 1984.
- [CRA86] Carlsson L, Röstlund T, Albrektsson T, Brånemark PI. Osseointegration of titanium implants. *Acta Orthop Scand* 57 (1986) 285-289.
- [CSL98] Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible. *J Biomed Mater Res* 40 (1998) 1-11.

- [DOF 97] Dent CD, Olson JW, Farish SE, Bellome J, Casino AJ, Morris HF, Ochi S. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. *J Oral Maxillofac Surg* 55 (Suppl. 5) (1997) 19-24.
- [DOS91] Davies JE, Ottensmeyer P, Shen X, Hashimoto M, Peel SAF. Early extracellular matrix synthesis by bone cells. En “The bone-biomaterial interface”; ed. Davies JE. University of Toronto Press, Toronto (1991) 214-228.
- [EHL98] Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiofathogenesis. *Eur J Oral Sci* 106 (1998) 721-764.
- [ERA83] Eriksson AR, Albrektsson T. The effect of heat on bone regeneration. *Int J Oral Surgery* 12 (1983) 282-283.
- [ERG94] Ericsson I, Randow K, Glantz PO, Lindhe J, Nilner K. Clinical and radiographical features of submerged and nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 5 (1994) 185-189.
- [ERI84] Eriksson AR. Heat-induced bone tissue injury. An *in vivo* investigation of heat tolerance of bone tissue and temperature rise in the drilling of cortical bone. Tesis Doctoral. Dept. of Anatomy and Dept of Oral Surgery, University of Göteborg, Göteborg (1984).
- [ERN97] Ericsson I, Randow K, Nilner K, Petersson A. Some clinical and radiographical features of submerged and non-submerged titanium implants. A 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 8 (1997) 422-426.
- [ESP01] Esposito M. Titanium for dental implants (I). En “Titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications”; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Springer Verlag, Berlin (2001), p. 827-873.
- [FED98] Fiorellini JP, Engebretson SP, Donath K, Weber HP. Guided bone regeneration utilizing expanded polytetrafluoroethylene membranes in combination with submerged and nonsubmerged dental implants in beagle dogs. *J Periodontol* 69 (1998) 528-535.
- [FRI96a] Friberg B. Sterile operating conditions for the placement of intraoral implants. *J Oral Maxillofac Surg* 54 (1996) 1334-1336.
- [FRI96b] Fritz ME. Implant Therapy II. *Ann Periodont* 1 (1996) 796-815.
- [FRS83] Fraker AC, Ruff AW, Sung P, van Orden AC, Speck KM. Surface preparation and corrosion behavior of titanium alloys for surgical implants. En “Titanium Alloys in Surgical Implants. ASTM Special Technical Publication 796”; eds. Luckey HA, Kubli F. ASTM, Philadelphia (1983) p. 206-219.
- [FZB92] Formigli L, Zecchi S, Benvenuti S, Brandi M. Cell-to-cell interactions in bone tissue. *Ann NY Acad Sci* 673 [1992] 120-125.
- [GIT90] Glossary of Implant Terms. *J Oral Implant* 16 (1990) 57-63.
- [GOT94] Gottlander M. On hard tissue reactions to hydroxyapatite-coated implants. Tesis Doctoral. Grupo de biomateriales, Instituto de Ciencias Quirúrgicas, University of Göteborg, Göteborg (1994).

- [GRH91] Gotfredsen K, Nimb L, Hjørting-Hansen E, Stoltze K, Budtz-Jørgensen E. Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2 (1991) 30-37.
- [HAN91] Hanawa T. Titanium and its oxide film; a substrate for formation of apatite. En “The bone-biomaterial interface”; ed. Davies JE. University of Toronto Press, Toronto (1991), p. 49-61.
- [HAU94] Hanawa T, Asaoka K, Ukai H, Murakami K. Calcium phosphate precipitation on titanium in electrolyte and its acceleration by calcium-ion-implantation. En “Compatibility of biomedical implants. Corrosion and organic and biological electrochemistry divisions. Proc Vol 94-15”; eds. Kovacs P, Istanthanous NS. The Electrochemical Chemistry, Pennington (1994), p. 126-137.
- [HDT94] Hanff G, Danielsen N, Thomsen P. E-PTFE in rabbit knee-joints. *J Mater Sci: Mater Med* 5 (1994) 473-480.
- [HEC94] Henrich VE, Cox PA. “The surface science of metal oxides”. Cambridge University Press, Cambridge (1994).
- [HIL98] Hill P. Bone remodelling. *Br J Orthod* 25 (1998) 101-107.
- [HJJ90] Hansson A, Johnsson K, Jacobsson M, Turesson I. Removal torques for titanium implants following irradiation. En “Tissue integration in oral, orthopedic & maxillofacial reconstruction. Proceedings of the second international congress on tissue integration in oral, orthopedic and maxillofacial reconstruction”; eds. Laney WR, Tolman DE. Mayo, Minnesota (1990), p. 228-233.
- [HWM83] Harris WH, White RE Jr, McArthy JC, Walker PS, Weinberg EH. Bony ingrowth fixation of the acetabular component in canine hip joint arthroplasty. *Clin Orthop* 176 (1983) 7-11.
- [ISO 5832-2] Implants for surgery. Metallic materials. Part 2: Unalloyed titanium (1999).
- [ISO10993-1] Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing (1997).
- [JHG93] Johnsson K, Hansson A, Granström G, Jacobsson M, Turesson I. The effect of hyperbaric oxygenation on bone-titanium implant interface strength with and without preceding irradiation. *J Oral Maxillofac Implants* 8 (1993) 415-419.
- [JON01] Jones FH. Teeth and bones: applications of surface science to dental materials and related biomaterials. *Surf Sci Reports* 42 (2001) 75-205.
- [KAL86] Kasemo B, Lausmaa J. Surface science aspects on inorganic biomaterials. *CRC Crit Rev Biocompat* 2 (1986) 335-380.
- [KAS83] Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* 49 (1983) 832-837.
- [KAS02] Kasemo B. Biological surface science. *Surf Sci* 500 (2002) 656-677.
- [KEN93] McKee MD, Nanci A. Ultrastructural, cytochemical, and immunocytochemical studies on bone and its interfaces. *Cells Mat* 3 (1993) 219-243.
- [KMK96] Kokubo T, Miyaji F, Kim HM. Spontaneous formation of bonelike apatite layer on chemically treated titanium metals. *J Am Ceram Soc* 79 (1996) 1127-1129.
- [KMK97] Kokubo T, Miyaji F, Kim HM, Nakamura T. Bonding strength of bonelike apatite layer to Ti metal substrate. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 38 (1997) 121-127.

- [LAK93] Lake FT. Biología ósea básica en implantología. En “Implantes Dentales endoóseos”; ed. McKinney RV Jr. Mosby, Barcelona (1993) p. 52-61.
- [LAU01] Lausmaa J. Mechanical, Thermal, Chemical and Electrochemical Surface Treatment of Titanium. En “Titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications”; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Springer Verlag, Berlin (2001), p. 231-266.
- [LAZ89] Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: Surgical and restorative advantages. *Int J Periodont Rest Dent* 9 (1989) 333-343.
- [LEL01] Larsson C, Esposito M, Liao H, Thomsen P. The titanium-bone interface *in vivo*. En “Titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications”; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Springer Verlag, Berlin (2001), pp. 587-648.
- [LEV51] Leventhal GS. Titanium a metal for surgery. *J Bone Joint Surg* 33A (1951) 473.
- [LFL97] Liao H, Fartash B, Liu J. Stability of hydroxyapatite-coatings on titanium oral implants (IMZ). 2 retrieve cases. *Clinical Oral Impl Res* 8 (1997) 68-72.
- [LID94] Lide DR. “CRC Handbook of Chemistry and Physics”. CRC Press, London (1994).
- [MAY99] Mayfield LJA. Immediate, delayed and late submerged and transmucosal implants. En “Proceeding of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant dentistry”; eds. Lang NP, Karring T, Lindhe H. Quintessence Publishing, Berlin (1999), p. 520-534.
- [MBH95] Mundy G, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, Harris S, Gosh-Choudhury N, Chen D, Dunstan C, Izbicka E, Yoneda T. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* 17 (1995) 71S-75S.
- [MGC00] Martinson L, Goessl A, Ciridon W, Pan YV, Sigle R, Savinit G, Leach-Scampavia D, Leach K, Kyriakides T, Shen L, Branca A, Carter W, Borstein P, Sage H, Giachelli C, Horbett T, Ratner B. Biomaterial implants in the subcutaneous mouse model. Transactions of the Sixth World Biomaterials Congress, Kamuela, USA (2000), p. 1289.
- [MIS95] Mish CE (ed.). “Implantología contemporánea”. Mosby/Doyma Libros, Madrid (1995).
- [MJP93] Morgan MJ, James DF, Pilliar R. Fractures of the fixture component of an osseointegrated implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8 (1993) 409-414.
- [NCZ94] Nanci A, McCarthy G, Zalzal S, Clokie C, Warshawsky H, McKee M. Tissue response to titanium implants in the rat tibia: Ultrastructural, immunocytochemical, and lectin-cytochemical characterization of the bone-titanium interface. *Cell Mat* 4 (1994) 1-30.
- [OLJ94] Ödman J, Lekholm U, Jemt T, Thilander B. Osseointegrated implants as orthodontic anchorage in the treatment of partially edentulous patients. *Eur J Orthod* 16 (1994) 187-201.
- [PAR65] Parks GA. The isoelectric points of solid oxides, solid hydroxides and aqueous hydroxo complex systems. *Chem Rev* 65 (1965) 177-198.
- [PAS72] Predecki P, Auslaender BA, Stephan JE, Mooney VL, Stanitski C. Attachment of bone to threaded implants by ingrowth and mechanical interlocking. *J Biomed Mater Res* 6 (1972) 401-412.
- [POL95] Polmear IJ. “Light alloys. Metallurgy of the lighth metals”. Edward Arnold, Londres (1995).

- [PRJ03] Ponsennet L, Reybier K, Jaffrezic N, Comte V, Lagneau C, Lissac M, Martelet C. Relationship between surface properties (roughness, wettability) of titanium and titanium alloys and cell behaviour. *Mat Sci Eng C* 23 (2003) 551-560.
- [RAT01] Ratner BD. A perspective on titanium biocompatibility. En “Titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications”; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen, P. Springer Verlag, Berlin (2001), p. 2-12.
- [REN99] Randow K, Ericsson I, Nilner K, Petersson A, Glantz PO. Immediate functional loading of Brånemark dental implants. An 18-month clinical follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 10 (1999) 8-15.
- [ROG96] Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: Implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11 (1996) 205-209.
- [SCB98] Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000 17 (1998) 22-35.
- [SCH78] Scherft J. The lamina limitans of the organic bone matrix: Formation *in vitro*. *J Ultrastruct Res* 64 (1978) 173-181.
- [SOY96] Sawaki Y, Ohkubo H, Yamamoto H, Ueda M. Mandibular lengthening by intraoral distraction using osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 4 (1996) 186-193.
- [STE80] Steinemann SG. Corrosion of surgical- *in vivo* and *in vitro* tests. En “Evaluation of Biomaterials”; eds. Winter GD, Leray JL, deGroot K. Jhon Wiley and Sons, New York (1980) p. 1-34.
- [STE98] Steinemann SG. Titanium-the material of choice? *Periodontology* 2000, 17 (1998) 7-21.
- [STM88] Steinemann SG, Mäusli PA. Titanium alloys for surgical implants: biocompatibility from physicochemical principles. En “Proceedings of the 6th International Conference on Titanium”; eds. Lacombe P, Tricot R, Beranger G. Les Editions de Physique, Cannes (1988), p. 535-540.
- [SVS81] Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg* 9 (1981) 15-25.
- [SWR90] Schnitman PA, Wöhrle PS, Rubenstein JE. Immediate fixed interim prostheses supported by two-staged threaded implants: methodology and results. *J Oral Implantol* 16 (1990) 96-105.
- [TEC97] Tarnow DP, Emtiaz S, Classi A. Immediate loading of threaded implants at stage 1 surgery in edentulous arches: ten consecutive case reports with 1- to 5-year data. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12 (1997) 319-324.
- [TEL92] Tengvall P, Lundström L. Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial. *Clin Mat* 9 (1992) 115-134.
- [TLE97] Thomsen P, Larsson C, Ericson LE, Sennerby L, Lausmaa J, Kasemo B. Structure of the interface between rabbit cortical bone and implants of gold, zirconium and titanium. *J Mater Sci: Mater Med* 8 (1997) 653-665.
- [TSF01] Textor M, Sittig C, Frauchiger V, Tossatti S, Brunette DM. Properties and Biological Significance of Natural Oxide Films on Titanium and Its Alloys. En “titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications”; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Springer Verlag, Berlin (2001), p. 171-230.

- [UHT 73] Uthoff H. Mechanical factors influencing the holding power of screws in compact bone. *J Bone Joint Surg* 53 (1973) 633-639.
- [ULS99] Urbani G, Lombardo G, Santi E, Consolo U. Distraction osteogenesis to achieve mandibular vertical bone regeneration: A case report. *Int J Periodont Res Dent* 19 (1999) 321-331.
- [VEN96] Venturelli A. A modified surgical protocol for placing implants in the maxillary tuberosity: clinical results at 36 months after loading with fixed partial dentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11 (1996) 743-779.
- [VRR99] Vallet-Regí M, Romero AM, Ragel CV, LeGeros RZ. XRD, SEM-EDS, and FTIR studies of *in vitro* growth of an apatite-like layer on sol-gel glasses. *J Biomed Mater Res* 44 (1999) 416-421
- [VWR01] Vörös J, Wieland M, Ruiz-Taylor L, Textor M, Brunette DM. Characterization of Titanium Surfaces. En "titanium in Medicine: material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications"; eds. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Springer Verlag, Berlin (2001), p. 87-144.
- [WBD 96] Weber HO, Buser D, Donath K, Fiorellini JP, Doppalapudi V, Paquette DW, Williams RC. Comparison of healed tissues adjacent to submerged and non-submerged unloaded titanium implants. A histomorphometric study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 7 (1996) 11-19.
- [WEI87] Weiss CM. A comparative analysis of fibro-osteal and osteal integration and other variables that affect long term bone maintenance around dental implants. *J Oral Implantol* 13 (1987) 467-487.
- [WIF91] Williams D, Frolik C. Physiological and pharmacological regulation of biological calcification. *Int Rev Cytol* 126 (1991) 195-292.
- [WIL87] Williams DF (ed). Definitions in biomaterials: Proceeding of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Chester. Progress in Biomedical Engineering. Elsevier, Amsterdam (1987).
- [WMD96] Wehrbein H, Merz BR, Diedrich P, Glatzmaier J. The use of palatal implants for orthodontic anchorage. Design and clinical application of the orthosystem. *Clin Oral Implants Res* 7 (1996) 410-416.
- [WSM97] Weischer T, Schettler D, Mohr C. Titanium implants in the zygoma as retaining elements after hemimaxillectomy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12 (1997) 211-214.
- [ZIP87] Zitter H, Plenk H. The electrochemical behaviour of metallic implant materials as an indicator of their biocompatibility. *J Biomed Mater Res* 21 (1987) 881-896.