



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología

**CÓMO AFECTA LA MICROESTRUCTURA
SUPERFICIAL DEL IMPLANTE A LA CAPACIDAD DE
OSEOINTEGRACIÓN: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Dulce María Bellido Crespo

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

Curso 2017-2018



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR. PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ, PROFESOR CATEDRÁTICO DE PERIODONCIA ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “CÓMO AFECTA LA MICROESTRUCTURA SUPERFICIAL DEL IMPLANTE A LA CAPACIDAD DE OSEOINTEGRACIÓN: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”

HA SIDO REALIZADO POR DULCE MARÍA BELLIDO CRESPO BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 3 DE MAYO DE 2018.



D. PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ

TUTOR

*A mi familia, a Manuel y a mis compañeros,
gracias por acompañarme en este viaje inesperado.*

A mi tutor, el Dr Pedro Bullón, gracias por su paciencia.

“La humildad es el motor del saber. Casi siempre los sabios son muy humildes, no dejan nunca pasar de largo la ocasión de curarse de la arrogancia o del fantasma de la omnipotencia.” (Charles Pépin)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	pgn:1
INTRODUCCIÓN.....	pgn:2
1-Oseointegración.....	pgn:2
2-Titanio.....	pgn:3
3-Diseño.....	pgn:4
OBJETIVOS.....	pgn:7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	pgn:8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pgn:9
1-Propiedades bioactivas del titanio.....	pgn:9
1.1. Topografía.....	pgn:9
a) Macrotopografía.....	pgn:11
b) Microtopografía.....	pgn:11
c) Nanotopografía.....	pgn:12
1.2. Humectabilidad.....	pgn:14
1.3. Química.....	pgn:16
2-La superficie biomimética.....	pgn:16
3-Efecto sinérgico de las propiedades bioactivas.....	pgn:16
4-Tratamientos superficiales.....	pgn:18
4.1. Mecánicos.....	pgn:18
4.2. Químicos.....	pgn:18
4.3. Físicos.....	pgn:20
CONCLUSIONES.....	pgn:23
BIBLIOGRAFÍA.....	pgn:24

RESUMEN

Introducción: el éxito del implante dental depende en gran medida de las características **químicas, físicas, mecánicas y topográficas** de su superficie; ya que determinan la actividad de las células que se adhieren a la superficie del implante. Por tanto, la composición química, humectabilidad, geometría, topografía, rugosidad, energía superficial, nanoestructuras y el recubrimiento con materiales bioactivos tienen un impacto sustancial en la tasa y calidad del proceso de oseointegración.

Metodología: Se realizan 2 búsquedas mediante la base de datos de MedLine con el motor de búsqueda Pubmed. Se obtuvieron 87 y 25 resultados una vez aplicados los límites de inclusión y exclusión; finalmente seleccionamos seleccionamos 29 artículos.

Resultados y conclusiones: la humectabilidad, la química, la topografía y la combinación de estas propiedades determinan la calidad y grado de osteointegración. Valores moderados de hidrofilia (30°-60°) y rugosidad (Sa=1-2µm) favorecen la oseointegración pero aún desconocemos los mecanismos biológicos subyacentes. La investigación actual sigue los enfoques biomiméticos: imitar la configuración 3D de la superficie ósea.

Palabras clave: Oseointegración, Implante dental, Superficie, Diseño

ABSTRACT

Introduction: The success of a dental implant is highly dependent on its chemical, physical, mechanical, and topographic characteristics of its surface; because they determine the activity of the attached cells that are close to the dental implant surface. Therefore, the chemical composition, wettability, geometry, topography, roughness, surface energy, nanostructures and the coating with bioactive materials have a substantial impact on the rate and quality of the osseointegration process.

Methodology: we performed 2 searches using the MedLine database with the Pubmed search engine. We obtained 87 and 25 results once we applied the inclusion and exclusion limits; and finally we select 29 articles.

Results and conclusions: Wettability, chemistry, topography and the combination of these properties determine the quality and degree of osseointegration. Moderate values of hydrophilicity (30°-60°) and roughness (Sa = 1-2 µm) favor osseointegration but we still don't know the underlying biological mechanisms. Current research follows biomimetic approaches: imitate the 3D configuration of the bone surface.

Keywords: Osseointegration, Dental implant, Surface, Design

INTRODUCCIÓN

Oseointegración

La fusión del hueso al titanio fue descrita en 1940 por Bothe¹, más tarde fue Leventhal² quien demostró que el titanio no causaba reacción tisular y que serviría en el futuro como un metal ideal para las prótesis. Tras un tiempo considerable, en 1969, el científico sueco Brånemark acuñó el término oseointegración³⁻⁴⁻⁵⁻⁶: “formación de una interfaz directa entre implante y hueso sin interposición de tejido blando a nivel de la microscopía óptica” y el científico suizo André Schroeder lo demostró histológicamente describiéndolo como “anquilosis funcional”; sin intervención del tejido conectivo entre el hueso y la superficie del implante⁷. Zarb & Albrektsson lo describieron como "un proceso por el cual se logra y mantiene la fijación rígida, clínicamente asintomática, de materiales aloplásticos en el hueso durante la carga funcional"⁸. Dicha fusión funcional y estructural de la superficie del implante con el hueso circundante jugará un papel crucial en la longevidad y función de la futura prótesis⁹.

Durante la cicatrización ósea ocurren una serie de **eventos biológicos**:

1-Absorción de proteínas: los osteoblastos requieren interacciones específicas para adherirse, proliferar y diferenciarse, las cuales se definen por el número y tipo de proteínas adsorbidas que a su vez dependen de la naturaleza fisicoquímica y topográfica de la superficie del implante¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³. De modo que las características superficiales pueden inhibir la adsorción de proteínas que facilitan la migración de células que desencadenan la fibrointegración.

2-Interacción célula-proteína: Los sitios donantes de electrones en la superficie del osteoblasto interactúan con los sitios aceptores de electrones en la superficie del óxido de titanio, lo que resulta en la adhesión y diferenciación de los osteoblastos¹⁴⁻¹⁵. La adhesión celular entre el hueso y la superficie del implante es el evento biológico más importante y está mediado por integrinas de membrana y proteínas citoplásmicas que unen la matriz extracelular al citoesqueleto¹⁶. Las adhesiones focales (estructuras dinámicas multiproteicas que median la adherencia de la célula al sustrato ó matriz extracelular) regulan la adhesión, migración, proliferación, diferenciación y apoptosis celular¹⁶. La interfaz absorbe fluido tisular y proteínas de unión celular, permitiendo ser sustituida por hueso recién formado y una capa de cemento rico en proteínas no colágenas, que será responsable de la unión biológica del hueso a la superficie de titanio, pero para ello, necesita estabilizarse mediante el bloqueo mecánico⁹. En general, la **adhesión celular** está mediada por varios mecanismos¹⁴⁻¹⁶:

- Interacciones específicas entre los receptores de la superficie celular y las moléculas específicas del ligando que son adsorbidas, depositadas o secretadas sobre el biomaterial;
- Fuerzas no explícitas como Van der Waal y fuerzas electrostáticas;

-Anclaje mecánico a las estructuras micro y nanotopográficas de la superficie del implante.

Las células interactúan con la capa proteica ubicada en la superficie del implante pero las interacciones biológicas son dictadas principalmente por las características fisicoquímicas del implante NO por la capa proteica¹⁴. Ramaglia¹⁷ demostró que los osteoblastos cambian la expresión de la integrina según la composición química y el grado de rugosidad superficial¹⁰.

3-Formación de una matriz ósea provisional. Distinguimos 2 tipos de osteointegración:

- 1) Osteogénesis de contacto (Osborn¹⁸), en la que se produce un contacto progresivo entre el hueso neoformado desde la periferia del lecho hasta la superficie del implante (ocurre en superficies mecanizadas, la matriz provisional no soporta la migración de los osteoblastos);
- 2) Neoformación ósea u osteogénesis a distancia (Davies¹⁹) donde los osteoblastos migran a la superficie del implante a través del andamio de fibrina y forman hueso nuevo desde el implante hasta las paredes del lecho (ocurre en superficies osteoconductoras, soportan la migración de osteoblastos al implante porque la fuerza de adhesión de fibrina es mayor)¹⁰.

La implantología ha avanzado a pasos agigantados a lo largo de varias décadas, siendo la base de múltiples procedimientos de rehabilitación ortopédica y dental, que han permitido restablecer función y estética y, por tanto, mejorar la calidad de vida de millones de personas³⁻²⁰⁻²¹. Las mejoras continuas en el **rendimiento** de los implantes dentales, actualmente con tasas de éxito superiores al 95% a los 10 años, los han hecho una de las opciones más viables para reemplazar los dientes perdidos y ha ampliado el perfil de pacientes candidato²²⁻²³⁻²⁴. Sin embargo, las tasas de éxito distan de ser ideales en pacientes cuyo hueso está comprometido por enfermedades o por la edad. En realidad, el **éxito** de un implante dental depende en gran medida de las características **químicas, físicas, mecánicas y topográficas de su superficie**; ya que determinan la actividad de las células que se adhieren a la superficie del implante dental⁹⁻²³. La principal fuerza motriz para los avances en la ingeniería de implantes se ha centrado en disminuir o eliminar el hiato entre colocación quirúrgica y carga funcional³⁻²¹.

La mejora de los materiales implantológicos (principalmente de las superficies de titanio) y la evolución de los protocolos clínicos, no solo ha **acortado los tiempos** de tratamiento sino que también ha **aumentado las indicaciones** clínicas de la terapia con implantes como en pacientes con baja densidad ósea²².

Titanio

La mayoría de los implantes son de titanio pues se considera un material excelente debido a su biocompatibilidad y a sus propiedades físicas: estabilidad, resistencia y elasticidad. Al contactar con O₂ se forma en su superficie una delgada capa pasiva de óxido de titanio que

protege el material del medio ambiente y de la corrosión²⁵. Sin embargo, el hecho de que sea inerte dificulta su integración temprana con los tejidos óseos circundantes, influyendo a largo plazo en la supervivencia de los implantes²⁶⁻²⁷.

Diseño

La falta de enfoque secuencial y jerárquico en el diseño de implantes desafía a los ingenieros biomédicos a abordar retrospectivamente la interacción de los parámetros de diseño de forma objetiva (instrumentación quirúrgica, geometría a nivel macro/micro/nanométrico)³⁻²⁷.

El proceso biológico, que según Davies, es un componente principal de la osteointegración, determina el resultado exitoso o no de cualquier procedimiento implantológico y la estabilidad de la interfaz hueso-implante²²⁻²⁷⁻²⁸; depende principalmente de la interrelación de los siguientes factores²⁹⁻³⁰⁻³¹.

1. **Biocompatibilidad** del material del implante
2. **Naturaleza de la superficie** a nivel micro/macro/nano (diseño del implante)
3. **Estado del lecho** del implante en un contexto de salud y morfológico (calidad ósea)
4. **Técnica quirúrgica** per se
5. **Fase de curación** en reposo (no perturbada)
6. **Condiciones de carga**

El **diseño** de la superficie del implante puede contribuir a una osteointegración exitosa (o falla) de los implantes dentales según como influya en la curación temprana; pues afecta a la morfología y diferenciación celular²⁵⁻³²⁻³³. La osteointegración rápida y temprana se asocia con el éxito a largo plazo del implante³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷. Las proteínas, la sangre, las células inmunes y las células osteoprogenitoras interactúan con el biomaterial, afectando finalmente a la osteointegración del implante (Claes³⁸). Por tanto, la **composición química, humectabilidad, geometría, topografía superficial, rugosidad, energía superficial, nanoestructuras y el recubrimiento con materiales bioactivos** tienen un impacto sustancial en la tasa y calidad del proceso de osteointegración ya que afectan a la adhesión, proliferación, diferenciación y migración celular, por tanto, influyen en la curación endoósea periimplantaria³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

Las **características superficiales** o **topografía** del implante se puede caracterizar:

-A nivel **macroscópico**: abarca desde milímetros a micrometros. Incluye el diseño y geometría del implante (más largos y grandes), macroporos, la forma de la rosca (más profundas) y la distancia de paso de rosca (más pequeñas) son fundamentales para dar estabilidad a los implantes de modo que se maximicen las tensiones favorables y se minimicen las tensiones indeseables a lo largo de la interfaz hueso-implante⁴².

-A nivel **microscópico**: rango desde 1-10 μ m. El recubrimiento de la superficie del implante (incluye la rugosidad superficial), crea un microambiente que puede modular la migración, diferenciación, adherencia y función de las células, formación y mineralización de la matriz extracelular, pero está involucrado indirectamente en el proceso de osteointegración⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴. Las características de la superficie a escala **macro y micrométrica** son eficientes en la mejora de eventos biológicos pero solo tienen una influencia **indirecta** en la actividad celular, por lo que sus acciones y rendimientos son limitados.

-Hoy en día, la mejora de la actividad de los osteoblastos en la interfaz hueso-implante depende de las características a nivel **nano**; abarca desde 1-100nm. Tienen la capacidad de inducir la diferenciación de las células madre a lo largo de la vía osteogénica, influyen **directamente** en el rendimiento biológico del implante⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹.

Recientemente, se ha introducido en la fabricación de implantes el término "**nanotecnología**" que fue acuñado en 1974 por Norio Taniguchi (inspirado por Dr Phillips Feynmaan): consiste en la ciencia e ingeniería involucradas en el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos cuya organización funcional más pequeña, en al menos una dimensión, está en escala nanométrica (1-100nm)⁴⁵⁻⁵⁰⁻⁵¹. En los últimos años, el interés se ha desplazado hacia la modificación **nanométrica y química** de la superficie del implante y su impacto sobre la capacidad osteogénica.

Además, se investiga la adición de moléculas **bioactivas** (material que tiene un efecto o que provoca una respuesta del tejido vivo) sobre el implante⁸⁻⁵². Para promover la **bioactividad** de los implantes podemos incorporar a la superficie fases orgánicas e inorgánicas dentro o sobre la capa de TiO₂ mediante: iones (Mg, Ca, N), moléculas inorgánicas (principalmente fosfato cálcico) u orgánicas (peptidos, proteínas, enzimas, drogas)²²⁻⁵³.

El hueso es un tejido **jerárquico** complejo con diferentes niveles estructurales: hueso cortical y trabecular a macroescala, osteones haversianos y laminillas a microescala, cristales de hidroxiapatita y fibras de colágeno a nanoescala. La mayoría de los implantes disponibles intentan **imitar** la estructura **jerárquica** del hueso incorporando algún tipo de modificación superficial a escala micro ó, más recientemente, una combinación de características superficiales a escala micro y nanométrica⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶.

Albrektsson y Wennerberg⁵⁷ dividieron la **calidad superficial** del implante en 3 categorías:

i) propiedades mecánicas, ii) propiedades topográficas, y iii) propiedades fisicoquímicas.

Llegaron a la conclusión de que: “estas características están **interrelacionadas** y un cambio en cualquiera de ellas también afecta a los demás”⁵⁸⁻⁵⁹. Por tanto, es difícil comprobar cuánto de su comportamiento es atribuible a cada una de las propiedades por sí misma²²⁻⁶⁰.

La **respuesta biológica** de la superficie del implante se puede clasificar en 3 categorías¹⁰⁻⁶¹:

- a) Superficies **bioinertes**: producen la cicatrización del hueso desde la superficie del hueso al implante (cicatrización lenta).
- b) Superficies **osteoconductivas**: presentan diferentes grados de rugosidad y/o topografías que favorecen la neoformación ósea en la superficie del implante (es decir, el hueso comienza a formarse desde la superficie del implante hacia la periferia).
- c) Superficies **bioactivas**: presentan diferentes grados de rugosidad y además algunas moléculas bioactivas o factores de crecimiento que favorecen la neoformación ósea rápida desde la superficie del implante.

Una **superficie ideal** debe exhibir propiedades oseoconductoras y osteoinductivas, que promuevan la cicatrización y la formación de hueso maduro periimplantario⁶²⁻³⁷. Las células progenitoras de médula ósea y las células osteogénicas pueden reconocer y reaccionar de forma diferente (expresión génica, actividades metabólicas y características fenotípicas) a las diferentes características superficiales del implante, lo que finalmente influye en la cicatrización ósea periimplantaria¹⁴⁻⁶³⁻⁶⁴.

La biocompatibilidad, osteoconductividad y oseointegración varía de acuerdo a numerosos factores, y uno de los que más afectan es la morfología superficial del implante⁶⁵; su grado de rugosidad, su química, su topografía y su humectabilidad pueden afectar a la función, la adhesión y la viabilidad celular²⁹ y de ello depende que la oseointegración sea exitosa²².

La búsqueda de una superficie de implante que mejore la capacidad de oseointegración tanto en condiciones de salud del paciente como en condiciones patológicas no ha terminado y se sigue investigando. Por todo ello consideramos necesario la revisión bibliográfica y puesta al día de los conocimientos sobre cómo afecta la microestructura superficial del implante a la capacidad de oseointegración.

OBJETIVOS

- 1- Análisis de la literatura sobre las propiedades bioactivas de la superficie que influyen en la capacidad de oseointegración.
- 2- Revisión bibliográfica de los tratamientos superficiales disponibles para fabricación de implantes y determinar qué propiedades aporta cada uno.
- 3- Determinación de la influencia biológica y biomecánica del diseño superficial del implante de titanio y con esta puesta al día comprobar hacia dónde apuntan las futuras investigaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica sistemática sobre “La influencia de la microestructura superficial del implante en la capacidad de osteointegración”, con el objetivo de obtener información actualizada sobre dicho tema, siguiendo las directrices de la Facultad de Odontología de Sevilla. Con dicho objetivo se realizan 2 búsquedas; ambas mediante la base de datos de MedLine con el motor de búsqueda PUBMED; la 1º de ellas usando la búsqueda libre y la 2º más específica usando descriptores de ciencias de la salud (DeCS).

PALABRAS CLAVE: Osseointegration, Dental implant, Surface, Design

La 1º búsqueda se llevó a cabo enlazando los diferentes términos a través de paréntesis, truncamiento, comillas y los operadores booleanos AND, OR, NOT:

Osseointegration AND (“dental implant*”) AND (surface OR design) NOT zirconia

Obtenemos un total de 2492 resultados, aplicando los límites elegidos en el diseño de nuestra revisión bibliográfica sistemática obtuvimos 87 resultados. Los límites escogidos fueron los siguientes: publicados en los últimos 5 años y revisión sistemática

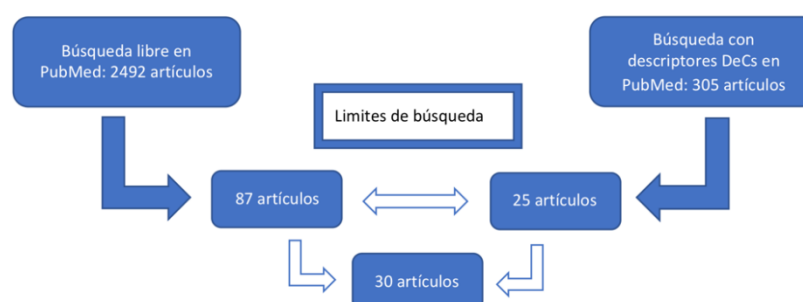
La 2º búsqueda se llevó a cabo usando términos pertenecientes al tesaurus DeCs (específico de PubMed) enlazados a través de paréntesis, truncamiento y el operador booleano AND:

Osseointegration AND (dental implant*) AND (surface propert*)

Tras seleccionar los criterios de inclusión, obtuvimos 305 artículos, aplicando los límites elegidos en el diseño de nuestra revisión bibliográfica sistemática obtuvimos 25 resultados, muchos de los cuales ya habíamos obtenido en la búsqueda anterior y otros diferentes. Los límites escogidos fueron los mismos que en la búsqueda anterior.

Tras leer el título y abstract de todos los artículos obtenidos, seleccionamos finalmente 30 de ellos por ser los que se ceñían con el tema a investigar aunque 1 de ellos nos fue imposible obtenerlo a través del préstamo interbibliotecario. Por tanto finalmente realizamos la revisión bibliográfica a partir de estos 29 artículos.

Criterios de inclusión: últimos 5 años, revisión. Criterios de exclusión: Artículos que no están relacionados con la temática de nuestro estudio. Artículos que investigan otros materiales como el circonio. Artículos que investigan tratamientos patentados muy específicos.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1-Propiedades bioactivas del titanio

La química, topografía y energía superficial/humectabilidad de la superficie afectan a la calidad y grado de osteointegración del implante pero es difícil determinar el efecto relativo de cada una de estas propiedades porque son interdependientes¹⁴, un cambio en uno de estos parámetros automáticamente afecta a los demás. Por ejemplo, las técnicas para crear rugosidad afectan a la composición química de la superficie, por tanto desconocemos qué efectos son atribuibles a la rugosidad y cuáles a la composición química de la superficie²².

Los implantes con alta energía superficial son bioactivos (absorben proteínas del microambiente) pero esta propiedad por sí sola no es suficiente para promover un efecto osteogénico (mientras que una topografía micro y nanométrica compleja sí es suficiente).

La anodización cambia la química y topografía superficial a escala micro y nanométrica, aumentando las propiedades bioactivas de la superficie y favoreciendo la osteointegración. De manera similar, la hidroxilación aumenta la humectabilidad superficial, promueve la diferenciación de células osteogénicas, aumenta el contacto implante-hueso y mejora el anclaje óseo del implante (el hueso tiende a crecer según el tamaño y grado de porosidad)¹⁴.

1.1-Topografía superficial

Describe el grado y patrón de rugosidad de la superficie¹⁴. La estrategia más válida para mejorar la interfaz hueso-implante es modificar la topografía superficial incrementando su macro, micro y nanorugosidad, pues influye sobre la proliferación y diferenciación de los osteoblastos⁶⁵⁻⁶⁶. La razón de este enfoque es principalmente biomecánica: una superficie rugosa desarrolla un área más extensa que una lisa, por tanto aumenta el enclavamiento biomecánico el implante. Sin embargo, los mecanismos biológicos también son estimulados por superficies rugosas: retiene los coágulos de sangre, reduce la adhesión de fibroblastos, mejora la absorción de la matriz proteica, estimula la expresión génica osteoblástica, mejora la adhesión, migración, proliferación y diferenciación de células óseas²², y también la formación, remodelación ósea y estabilidad biomecánica del implante al hueso (maximiza el área de contacto), es decir, mejora la tasa de osteointegración⁴². Sin embargo, la respuesta a la topografía varía según la línea celular y el estado de maduración de los osteoblastos (Wang; Gittens; Olivares-Navarrete)³⁹. La topografía superficial también influye en procesos celulares relacionados con monocitos/macrófagos, plaquetas y genes inflamatorios⁶⁷.

La adhesión a superficies de mayor magnitud y complejidad topográfica genera mayor expresión génica osteoinductora y específica de la matriz ósea (en concreto BMP y vía Wnt)⁶⁷. La vía de señalización Wnt está involucrada en la diferenciación temprana de

osteoblastos, mientras que la vía Wnt5a regula la diferenciación de osteoblastos en superficies hidrofílicas con rugosidad jerárquica (Olivares-Navarrete, Hyzy, Wieland; Hutton)³⁹.

Los parámetros de **asimetría** (simetría evaluada por elevaciones ó depresiones) y **curtosis** (nitidez de los picos) permiten caracterizar la superficie y predecir la respuesta de osteoblastos a diferentes superficies (Olivares-Navarrete)³⁹. En concreto, la diferenciación osteogénica parece estar inhibida por una mayor asimetría y curtosis³⁴⁻⁶⁸.

Hansson y Norton⁶⁹ describieron los parámetros ideales en términos de rugosidad superficial: pozos de 1,5µm de profundidad y 3-5µm de diámetro aumentan la R al cizallamiento y la retención en el hueso. Cooper⁷⁰ correlacionó el aumento de rugosidad con la osteoconducción y osteogénesis aumentada, pero sin esclarecer los mecanismos biológicos subyacentes.

Los parámetros usados para describir la rugosidad superficial son *Ra* (rugosidad promedio bidimensional, solo describe las irregularidades superficiales de altura²²) y *Sa* (rugosidad promedio tridimensional)⁷¹⁻⁷². El único dato topográfico que permite cierta predicción de la oseointegración es **Sa**, sin embargo, diferentes topografías pueden tener el mismo valor Sa, por lo que es un parámetro muy inespecífico⁷³⁻⁷⁴. Una caracterización exhaustiva de la topografía superficial solo puede obtenerse usando parámetros múltiples, espaciales o híbridos. Además, se recomienda aplicar filtros Gaussianos para separar la rugosidad de errores de forma y ondulación. Un parámetro muy usado para cuantificar la oseointegración es el porcentaje de contacto hueso-implante (BIC), también existe un método indirecto que es el test de torque de extracción²².

Albrektsson y Wennerberg propusieron una clasificación basada en las características topográficas de la superficie, y en particular, en su valor medio de rugosidad: “lisas” ($Sa < 0,5 \mu m$), “mínimamente rugosas” ($Sa = 0,5 - 1 \mu m$; superficies anodizadas), “moderadamente rugosas” ($Sa = 1 - 2 \mu m$; superficies arenadas o grabadas) y “rugosas” ($Sa > 2 \mu m$; superficies de titanio pulverizadas con plasma ó TPS).

Las superficies rugosas y moderadamente rugosas mejoran la oseointegración.

“Las moderadamente rugosas se asocian con mayor BIC; incluso en zonas regeneradas²².”

Una superficie moderadamente rugosa ($Sa = 1 - 2 \mu m$) es un grado óptimo de rugosidad para promover la oseointegración debido a que promueve la diferenciación osteoblástica y la osteogénesis en escalas micro y nanométricas, aumenta la relación de contacto hueso-implante (mejora la fijación biomecánica), mejora la adhesión del coágulo sanguíneo con la consecuente formación de matriz provisional de fibrina (sirve como andamiaje osteoconductor para las células osteogénicas diferenciadas que migran a la superficie del implante y para el crecimiento interno de nuevos vasos sanguíneos), y además promueve la

activación de plaquetas. Las citoquinas y factores de crecimiento aceleran el reclutamiento y estimulan la diferenciación de las MSC (células madre mesenquimales) en las paredes de la osteotomía periimplantaria y de los pericitos de las paredes de los vasos sanguíneos¹⁴.

1a. Macrotopografía

Un alto perfil de rugosidad resulta en un enclavamiento mecánico entre la superficie del implante y el hueso, aunque los principales riesgos son la periimplantitis y fuga iónica⁷⁵⁻⁷⁶. La macrogeometría debe permitir una adecuada estabilidad primaria del implante y, al mismo tiempo, maximizar la interacción entre los fluidos biológicos del huésped y la superficie del implante. Los diseños que permiten la formación de cámaras de cicatrización son más adecuados porque proporcionan las condiciones necesarias para mejorar el rendimiento a escala micro y nanométrica, acelerando la osteointegración temprana³.

1b. Microtopografía

La microtopografía se modifica mediante técnicas de fabricación como mecanizado, grabado ácido, anodización, chorreado, granallado y procedimientos de recubrimiento⁷¹.

La superficie microrugosa (1-100 μ m) genera mayor actividad de osteoblastos, mejora la osteoconductividad⁶⁵, altera el crecimiento, el metabolismo, la migración, la producción de citocinas y factores de crecimiento de las células osteogénicas⁷¹, y puede aumentar hasta 6 veces el área superficial maximizando el enclavamiento mecánico entre el hueso y el implante⁷⁵ en comparación con superficies no tratadas. Una topografía superficial mejorada en la escala micrométrica aumenta la diferenciación osteoblástica, como se evidencia por: mayor expresión de ARNm del factor de transcripción osteoinductora (Runx-2 y Osterix); mayor expresión de colágeno tipo I; mayor expresión de proteína de matriz ósea específica (fosfatasa alcalina, osteopontina, osteocalcina y sialoproteína ósea); y mineralización de la capa de la matriz celular⁶⁷. Zhao⁵¹ describió una relación opuesta entre la proliferación y diferenciación celular con el aumento de las características superficiales en microescala⁵⁸.

La superficie optimizada a nivel micrométrico consiste en fosas que actúan como elementos de retención (mayor retención al aumentar el tamaño de la fosa hasta cierto tamaño, luego comienza a disminuir)²⁹. En los años 90⁷⁷⁻⁷⁸ se demostró que la osteointegración mejora y se obtiene a mayor velocidad a través de superficies rugosas, y que existe un rango óptimo en la escala micrométrica (Sa=1-2 μ m) que reduce la cantidad de tiempo necesario para establecer la competencia biomecánica para la carga funcional, con ello se ha alterado el protocolo de carga, presentando éxito clínico a largo plazo (aunque no puede atribuirse solo a la topografía³). La relación entre rugosidad a escala micrométrica y la diferenciación de osteoblastos es bifásica porque se observa mayor expresión de fosfatasa alcalina y

osteocalcina (marcadores de diferenciación de osteoblastos) en superficies con valores $Ra=1-2\mu m$, en comparación con superficies con valores $Ra=0$ y $4\mu m$ ⁷⁹ (parecen ser subóptimas para los osteoblastos).

Además, la rugosidad óptima es específica según el material y el tratamiento superficial³⁴.

La oseointegración combina el crecimiento óseo inicial y la remodelación ósea adaptativa a lo largo del tiempo. Sobre la hipótesis de la Ta Wolff, la remodelación ósea se activa mediante una interacción cooperativa entre células osteogénicas y osteoclasticas⁵⁴. El proceso de osteogénesis por contacto es similar al proceso natural de remodelación ósea, por tanto, una superficie con microtopografía que imite la configuración 3D de la superficie ósea inmediatamente tras la resorción osteoclastica promueve la formación de hueso periimplantario y, finalmente, su oseointegración y el anclaje mecánico del implante al hueso. La influencia de la **rugosidad** superficial se extiende más allá del nivel celular hacia el microambiente mediante la regulación de la inflamación y la remodelación ósea. En superficies microtexturizadas: las MSC producen menores niveles de citoquinas proinflamatorias y mayores de citocinas antiinflamatorias, se eleva la osteoprotegerina y aumenta el TGF- $\beta 1$ que estimula la síntesis de la matriz ósea e inhibe los osteoclastos. El estudio de Olivares-Navarrete y Rodil⁸⁰ sugiere que en superficies microrrugosas la subunidad $\beta 1$ reconoce la rugosidad y las subunidades alfa reconocen la química superficial³⁹.

La expresión génica está influenciada por la topografía superficial: la microrrugosidad evoca la expresión génica de osteopontina, osteonectina, sialoproteína ósea, colágeno III e integrinas. Los genes asociados con los procesos biológicamente relevantes de regeneración, osteogénesis, diferenciación de células mesenquimales, angiogénesis, neurogénesis y la vía de señalización Wnt varían en superficies lisas y rugosas⁷⁻⁸¹.

1c. Nanotopografía

Desde una perspectiva de fabricación, muchas, si no todas, las técnicas disponibles pueden utilizarse para modelar superficies con características a nanoescala³; aunque el método químico es el más usado. Se pueden clasificar en⁵⁸: i) Métodos físicos ii) Métodos químicos iii) Deposición de nanopartículas como sol-gel y Deposición cristalina discreta; y iv) Litografía y Técnica de impresión de contacto.

Hemos avanzado a una nueva etapa con la introducción del nivel nanométrico, que aumenta significativamente la respuesta biológica, ya que factores de crecimiento, proteínas y células interactúan a este nivel³. La superficie nanoestructurada es bioactiva, es decir, tiene el potencial de causar una reacción en el cuerpo vivo, a diferencia del titanio que es un material bioinerte. La superficie de TiO_2 descompone las impurezas orgánicas (mayor

descontaminación cuanto menor escala) y la nanotopografía aumenta la actividad biológica debido al aumento del área superficial efectiva⁷⁵. Si la microtopografía actúa en la osteointegración a nivel celular, la nanotopografía influye en las interacciones célula-implante a nivel celular y proteico⁷¹ (afecta a la adhesión, extensión, motilidad, proliferación, selectividad de adhesión y diferenciación de osteoblastos). Los cambios en la nanotopografía transmiten sus efectos a nivel físico (alteran la textura, longitud, escala y patrón superficial del implante), químico (confinamiento cuántico: exhiben configuraciones electrónicas sustancialmente diferentes) y biológico (cambia la interacción de la superficie con iones, biomoléculas y células lo que a su vez influye favorablemente en las actividades moleculares y celulares que conducen a la osteointegración)⁵⁸. Altera la adsorción de proteínas, la formación de adhesión focal y la respuesta celular [Gittens, Olivares-Navarrete, Schwartz]³⁹, lo que resulta en una promoción de la diferenciación, migración y proliferación celular, mayor adhesión de células osteogénicas y finalmente promoción de la osteointegración⁷¹. Das⁸² ha demostrado que sobre superficies nanorugosas mejora la adhesión, proliferación, actividad de la fosfatasa alcalina y mineralización de los osteoblastos.

Se desconoce si la osteogénesis es inducida directamente por la topografía nanométrica o indirectamente por el suero, proteínas fluidas adsorbidas y/o por el aumento de la energía superficial/humectabilidad inducido por la nanotopografía. Lo más probable es que todos estos mecanismos operen sinérgicamente produciendo un efecto osteogénico¹⁴.

Ideas clave de nanotecnología:

-Mejora la proliferación celular y la diferenciación de los osteoblastos⁵⁸. Dirige la diferenciación de las células osteoprogenitoras hacia un fenotipo osteoblástico y aumenta la adhesión y diferenciación de MSC hacia una línea osteogénica¹⁴.

-Altera las interacciones proteicas y celulares pues cambia la energía superficial/humectación.

-Promueve la proliferación, adhesión y motilidad celular (debido a la función de las integrinas), aumenta la expresión génica y acelera la diferenciación osteoblástica⁵⁸. Influye en la naturaleza de la interacción integrina-proteína MEC y en la actividad celular¹⁴. Gutwein y Webster⁸³ concluyen que las nanopartículas suponen un impacto positivo sobre la viabilidad y proliferación de los osteoblastos.

-Disminuye la adhesión y proliferación bacteriana⁵⁸. Mejora y fortalece la barrera mucosa periimplantaria que evita la colonización de parupatógenos²².

-Disminuye la adhesión de fibroblastos versus osteoblastos (“selectividad adhesión celular”)⁵⁸.

Ventajas de la nanorugosidad en implantes⁴⁵:

1. Aumenta el área superficial del implante adyacente al hueso.
2. Mejora la conexión de la célula a la superficie del implante.
3. Aumenta el hueso presente en la superficie del implante.
4. Mejora la interacción biomecánica del implante con el hueso.

1.2-Humectabilidad superficial:

La humectabilidad describe la capacidad de un líquido para mantener el contacto con una superficie sólida. Está determinada por un equilibrio entre las fuerzas adhesivas (hace que la gota se extienda) y cohesivas (hace que la gota ruede hacia arriba). La composición química y el grado de rugosidad determinan la energía superficial y, por lo tanto, la humectabilidad¹⁴.

La humectabilidad controla la absorción proteica y la formación de un coágulo de sangre de fibrina⁸⁴, estimula la velocidad de activación y diferenciación celular, induce una mayor proporción de BMP₂ y ejerce una respuesta regenerativa caracterizada por una mayor osteogénesis, angiogénesis y neurogenia, por tanto⁷, provoca un aumento del BIC y de la fuerza de unión de la interfaz hueso-implante. La energía y humectabilidad superficial son los principales responsables de impulsar la adhesión celular¹⁴ la cual se atribuye a la secuencia RGD de proteínas ECM (como fibronectina, vitronectina, colágeno tipo I, osteopontina y sialoproteína ósea). Debido a su hidrofiliidad, el titanio oxidado anódicamente potencia la adhesión celular y los fenotipos de osteoblastos⁷⁵.

Las superficies hidrofilicas mantienen la conformación y función proteica⁷¹ y generan una respuesta celular antiinflamatoria, mientras que las hidrofóbicas desencadenan la desnaturalización proteica y aumentan la secreción de factores proinflamatorios⁸⁴.

La hidrofilia mejora la interacción entre los fluidos corporales y la superficie del implante, aumenta la cinética de cicatrización de heridas, promueve la adhesión de fibrina (para la migración de osteoblastos), y mejora la adhesión de proteínas y células promoviendo una mayor proliferación y diferenciación celular y por tanto mayor osteogénesis⁶⁵. En vista de sus interacciones con fluidos biológicos, células y tejidos, las superficies hidrofilicas son más deseables que las hidrofóbicas⁷⁵ pero las superhidrofilicas podrían estar en desventaja con respecto a la adsorción de proteínas sanguíneas⁷³. Tanto la **excesiva hidrofilia** como la **hidrofobia** dificultan la absorción proteica, la cual media la interacción de la superficie del implante con células y tejido¹⁰.

La hidrofobicidad es una fuerza motriz para la adhesión bacteriana (depende de las propiedades fisicoquímicas del sustrato, de las cepas bacterianas y de la solución acuosa utilizada): se produce mayor formación de placa a partir de rugosidad $S_a > 0,2\mu\text{m}$. En teoría,

es más probable que las cepas bacterianas hidrófobas se adhieran a biomateriales con propiedades superficiales hidrófobas, y las hidrófilas a las superficies hidrófilas⁸⁵.

La humectabilidad superficial afecta varios aspectos del sistema biológico: i) **adhesión** de proteínas y otras macromoléculas a la superficie; ii) **interacción** de células con la superficie; iii) **adhesión** bacteriana y posterior formación de biopelículas; v) tasa de **oseointegración**.

Interacciones con sangre: según Wilson⁸⁶ la fibronectina adsorbida por superficies **hidrofóbicas** reduce la función de adhesión celular. De manera similar, la absorción de colágeno tipo I y de vitronectina pueden estar influenciados por la humectabilidad.

Interacciones con células: la **hidrofilicidad** influye en la adsorción de mediadores biológicos y en respuestas celulares como la adhesión, diseminación, proliferación y la diferenciación. La conexión entre hidrofilicidad, acondicionamiento superficial por proteínas y adhesión celular fue demostrada por Huang⁸⁷. La **hidrofilicidad** tiene un efecto estimulante sobre la integración de tejidos blandos y duros, produciendo una oseointegración más temprana y estable que podría extender la cobertura a pacientes comprometidos y promover la salud a largo plazo, prolongando la vida útil del implante⁸⁵.

Influencia en las células: la formación de un coágulo de sangre de fibrina sirve como puente de andamiaje para la migración celular. En las superficies hidrófilas la respuesta inmune es moderada y la activación de trombocitos es menor, de modo que facilita la invasión y movilización del coágulo sanguíneo por parte de las MSCs. Las superficies hidrófilas promueven mayores tasas de proliferación y mejoran la maduración de los osteoblastos, la producción de factores locales y la mineralización. Los queratinocitos y fibroblastos responden a la química, topografía y humectabilidad superficial⁸⁵.

El enfoque más común para evaluar la humectación y energía superficial es la “técnica de gota sésil”; consiste en colocar un líquido humectante específico sobre la superficie de titanio y medir el ángulo de contacto entre la tangente del líquido y la línea base horizontal de la muestra de titanio⁸⁸. Esta técnica proporciona una medida inversa de la humectabilidad¹⁴, varía desde 0° en superficies muy hidrofílicas hasta más de 90° en hidrofóbicas⁷¹. Se puede aplicar fácilmente a superficies planas (Rupp⁸⁸), pero puede representar un desafío sobre superficies rugosas o áreas muy pequeñas como las roscas del implante donde puede contribuir a mediciones inexactas³⁹. Esto refuerza la suposición de que la naturaleza hidrofóbica es causada por el aire atrapado dentro de los microporos bajo las gotas depositadas, pues genera una interfase material/aire/líquido heterogénea e hidrofóbica. En consecuencia, solo una pequeña porción de la superficie del implante microestructurada e hidrofóbica puede humedecerse durante el contacto inicial con la sangre⁷³ (por ello la proteína

se acumula preferentemente en la parte superior de la topografía mientras que en la parte inferior se forman bolsas de aire²⁵).

1.3-Química superficial

Según Bagno y Di Bello⁸⁹: la rugosidad, composición y humectabilidad se alteran por la modificación química de superficie. La adsorción de proteínas y la adhesión celular dependen de la química superficial⁹⁰, por tanto es clave en la osteointegración. Las ventajas de crear una superficie bioactiva mediante tratamiento químico son: Combina propiedades mecánicas del metal con la capacidad de unión al hueso de la cerámica bioactiva y Evita el tratamiento superficial con Ca-P pulverizado con plasma para mejorar la capacidad de fijación al hueso⁶⁵.

2-La superficie biomimética

El objetivo del nuevo paradigma es imitar los componentes orgánicos e inorgánicos del tejido óseo produciendo superficies biofuncionales que permitan²⁹ mejorar la tasas de éxito clínico y la velocidad de osteointegración para los casos de carga inmediata o temprana⁹¹, es decir: 1º optimizar la estabilidad del implante, 2º mejorar la integración tisular periimplantaria y 3º reducir la periimplantitis (adhesión bacteriana)⁷¹.

Los **recubrimientos** superficiales bioactivos son enfoques innovadores que intentan imitar el entorno bioquímico y la arquitectura nanoestructural del hueso humano⁷¹, generando superficies biomiméticas que pueden tener grandes beneficios para protocolos de carga inmediata o temprana. Una superficie que proporcione una aposición ósea más rápida permitirá mayor estabilidad del implante y menor riesgo de fallo¹⁰.

3-Efectos sinérgicos de las propiedades bioactivas

Humectabilidad-Topografía: El nuevo paradigma considera los efectos interrelacionados de la topografía superficial y la humectación pues podrían causar un efecto sinérgico en la respuesta de los osteoblastos: humectación inducida por la rugosidad, efectos sinérgicos de nanoestructuración e hidrofiliidad.⁷³⁻⁹². La combinación de microrugosidad e hidrofiliidad (similar a la del tejido natural, biomimética) puede interactuar sinérgicamente creando un microambiente *osteogénico* y *angiogénico* adecuado para reducir los tiempos de cicatrización (resuelve rápidamente la inflamación) y aumentar la osteointegración (acelera la regeneración tisular porque aumenta la diferenciación de MSCs)⁸⁴.

La humectabilidad superficial tiene un efecto inmunomodulador mayor que la rugosidad⁸⁴.

La combinación de nanorugosidad y humectabilidad juega un papel fundamental en las 1º etapas de curación del implante, influye en el perfil de adsorción de proteínas en la superficie y en la adhesión y cascada de curación celular resultante (Gittens, Scheideler^{85,88}). La adsorción de fibrinógeno y fibronectina aumenta en superficies combinadas micro y

nanorugosas hidrófilas, existe una interacción dinámica entre nanorugosidad e hidrofiliidad en la respuesta temprana del implante, de ahí la importancia del diseño en la respuesta biológica³⁹.

Las superficies microrugosas muy hidrofóbicas muestran cierta analogía con las hojas de **loto**, mientras que las superficies con micro y nanoestructuras jerárquicas muestran el efecto **pétalo** (muy hidrófobo con fuertes fuerzas adhesivas, de modo que las gotas de agua entran en los surcos de mayor tamaño del pétalo pero no en los más pequeños). Actualmente los fenómenos de humectación observados en las superficies de implantes de titanio no pueden basarse únicamente en el régimen de Cassie-Baxter y/o Wenzel. Es posible que solo la parte superior de la protuberancia interactúe con la sangre y el resto atrape aire.

1. Las superficies hidrofílicas facilitan las interacciones iniciales entre superficie y líquido.

2. La rugosidad superficial influye en la humectación y en el proceso de osteointegración⁸⁸.

Química-Topografía: independientemente de la química; la diferenciación y maduración osteogénica mejora en superficies rugosas³⁹. El efecto sinérgico de la funcionalización química y la nanoestructura logra una promoción máxima de la osteoinducción y acelera la osteointegración. La superficie de titanio recubierta con una capa de TiO₂ inerte no interactúa química ni biológicamente con las células, por tanto, necesitamos un método eficiente para activar la superficie hacia la unión de células madre⁹³. Es un desafío imitar las características nanométricas, especialmente si debemos considerar la química además de la topografía⁷³.

Topografía micrométrica–Topografía nanométrica: las células tienen dimensiones en una escala micrométrica pero contactan con la matriz extracelular que tiene características topográficas y estructurales nanométricas. Por lo tanto, las nanoestructuras que imitan el entorno natural, podrían interactuar con las células a nivel molecular para controlar eficazmente los procesos de regeneración tisular, como la adhesión celular, la proliferación o la diferenciación⁷³⁻⁹⁴⁻⁹⁵. Las características nano y microtopográficas actúan sinérgicamente promocionando la osteointegración. Kubo ⁹⁶ afirma que la adición de nanoestructuras a la microrugosidad estimula la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas. La microtopografía tiene impacto mecánico sobre la retención y la nanotopografía actúa a nivel celular promoviendo: la absorción de proteínas, la adhesión de células osteoblásticas y el ratio de curación del tejido óseo en contacto con la superficie del implante²².

La investigación actual sigue los enfoques biomiméticos, busca crear nuevos materiales biocompatibles con características nanoestructuradas⁷³. Las superficies con rugosidad jerárquica ó multiescala (micro y nanométrica) imitan al hueso (que también tiene una

rugosidad jerárquica), por tanto, contribuyen a una respuesta biológica positiva (osteocalcina, osteoprotegerina y VEGF) (Gittens, Olivares-Navarrete, Schwartz⁹⁷).

La proliferación celular depende de la microrrugosidad superficial, mientras que la diferenciación osteoblástica y la producción local de factores dependen tanto de la microrrugosidad superficial como del diámetro de las nanofibras (Wang⁹⁸).

4-Tratamientos superficiales

Los tratamientos superficiales del implante se pueden clasificar en⁹⁹:

Métodos **aditivos**: añaden materiales a la superficie, se clasifican a su vez en *revestimiento* (si son superficiales) e *impregnación* (si quedan integrados en el núcleo de titanio);

Técnicas de **sustracción** que eliminan o deforman plásticamente la capa superficial y Técnicas **combinadas** como la anodización.

A su vez podemos clasificar los tratamientos en: **mecánicos** implican técnicas como maquinado y granallado, **químicos** que usan soluciones ácidas o alcalinas para alterar la rugosidad, composición y humectabilidad o energía superficial ó **físicos** que mejoran la estética y rendimiento del material, como pulverización de plasma y chorreado.

En esta revisión clasificaremos los tratamientos superficiales del siguiente modo:

***Pre-tratamiento**: garantiza que la superficie esté libre de contaminación e impurezas⁹⁹.

4.1-Tratamientos mecánicos:

1-**Maquinado ó pulido**: originalmente descrito por Branemark, la superficie parece lisa pero muestra surcos y crestas superficiales que aportan resistencia al enclavamiento óseo¹⁰⁰.

2-**Granallado o Chorreado**: es una de las técnicas más usadas²² y la más biocompatible (aporta gran viabilidad celular porque los restos superficiales favorecen la adhesión celular²⁵). Consiste en proyectar partículas presurizadas (materiales cerámicos, arena, hidroxiapatita, alúmina o partículas de TiO₂)¹⁰¹ sobre la superficie del implante⁹⁹ a través de un inyector por flujo de aire a alta presión. Crea una capa porosa modulable según la granulometría, velocidad y presión de las partículas que colisionan⁴² (deben ser químicamente estables y biocompatibles²²). Permite la adhesión, proliferación, diferenciación y síntesis matricial de osteoblastos y condrocitos²⁹.

4.2-Tratamientos químicos:

1-**Grabado ácido**: limpia la superficie (elimina la contaminación) y crea una rugosidad homogénea⁹⁹ (elimina parte del óxido superficial²⁹), formando una delgada red de nanopozos (20-100 nm)⁴² ó micropozos (0,5-2 μm)²² que aumenta el área superficial, mejora el contacto hueso-implante⁴⁵ y la osteointegración. Se suele usar un ácido fuerte como el fluorhídrico

(HF), clorhídrico (HCl), nítrico (HNO₃), sulfúrico (H₂SO₄) ó una combinación de ellos⁹⁹. Varios parámetros como la rugosidad, humectabilidad, topografía y el espesor de la capa de óxido se pueden controlar modificando la Ta, la duración y la composición de la solución de grabado⁴⁵.

Grabado ácido dual (DAE: Dual Acid Etching): usa ácidos secuencialmente ó combinados, lo más común⁹⁹ es la inmersión durante varios minutos en una mezcla de ácidos sulfurico y clorhídrico calentados a 100°C²². Promueve la osteoconducción¹⁰⁰, mejora la osteointegración temprana²⁹, aumenta el contacto hueso-implante y reduce la reabsorción ósea.

Es mejor que un solo grabado por su alta composición, cantidad y concentración⁹⁹.

Grabado ácido y chorreado de arena (SLA: Sandblast, Large-Grit y Acid Etching): chorrea la superficie con partículas de gran tamaño⁹⁹ (crea macrorugosidad óptima para la fijación mecánica²²) y adicionalmente graba con ácido fuerte a alta Ta (elimina residuos superficiales, crea irregularidades suplementarias²⁹ y suaviza los picos agudos, obteniendo una superficie micro/nanotopográfica⁷¹ más uniforme, con un importante potencial biológico y celular²², que mejora la adhesión celular). Cho y Jung¹⁰² descubrieron que genera amplias cavidades (5-20 µm) y micropozos (0,5-3 µm), por tanto aumenta la rugosidad y el área superficial, mejorando así la integración tisular y la proliferación celular.

2-Tratamiento alcalino: usa hidróxido de sodio o potasio seguido de tratamiento térmico a 800°C durante 20 minutos y enjuague en agua destilada. Genera una capa superficial de titanato de sodio nanoestructurada y bioactiva⁴⁵.

3-Tratamiento con fluoruros: según Lamolle¹⁰³ mejora la biocompatibilidad superficial, mientras que según Schade aumenta la retención en el hueso porque forma TiF₄.

4-Método de revestimiento sol-gel: deposita compuestos homogéneos de CaP, TiO₂, TiO₂-CaP y revestimientos a base de sílice en la superficie del implante. La adhesión depende de factores como la rugosidad, el pretratamiento químico y la Ta de sinterización⁴⁵.

5-Oxidación anódica (anodización potencioestática ó galvanostática²²): el ánodo (titanio) y el cátodo (lámina de platino inerte) se conectan mediante cables de cobre a una fuente de alimentación y se sumergen en una solución de electrolito. Posteriormente, un ácido fuerte disuelve la capa de óxido creando un patrón que sigue las líneas convectivas de la corriente galvánica (por ello se considera un método combinado). Esta técnica genera nanotubos cuyo diámetro y separación se controla regulando voltaje y densidad. Según Ferreira¹⁰⁴ la nanoestructura más adecuada de nanotubos tiene un diámetro de 15 nm (otros autores consideran 30nm) que corresponde al espaciado lateral de los receptores de integrina en los complejos FA (adhesión focal)⁴². Genera micro/nanorugosidad, aumenta el grosor de la capa

de TiO₂ de 5nm a 1mm o incluso más²⁹, aumenta el area superficial¹⁰⁰, potencia el crecimiento de células osteoblásticas y limita la proliferación de fibroblastos⁴².

Posee suficiente capacidad osteoconductiva en sitios óseos comprometidos⁷¹.

Depende de la densidad, la concentración del ácido, la composición electrolítica y de la Ta²².

4.3-Tratamientos físicos:

1-Implantación iónica: consiste en acelerar iones de alta energía en un campo eléctrico y hacerlos impactar sobre el sustrato a una profundidad de 1 μm⁹⁹. Ventajas: a) ultra limpio, b) controla fácilmente la profundidad y concentración de impurezas, c) excelente adherencia, d) no afecta a las propiedades del sustrato, e) fácilmente reproducible y controlable⁴⁵.

2-Pulverización catódica (“sputtering”): eyección de átomos o moléculas mediante el bombardeo de iones de alta energía que genera una delgada película biocerámica. Proporciona mayor adhesión entre revestimiento y sustrato, mejora el rendimiento antibacteriano y mejora propiedades mecánicas como el desgaste y la resistencia a la corrosión, la actividad biológica y la biocompatibilidad. Inconvenientes: muy lento y tasa de deposición muy baja⁴⁵.

3-Ablación laser: crea una microestructura que aporta resistencia a la corrosión, mayor grado de pureza, dureza y espesor de la capa de óxido¹⁰⁰. Sobre el cuello del implante actúa como sello biológico: une tejido conectivo-hueso e inhibe el crecimiento epitelial⁷¹.

4-Fotofuncionalización: mejora la bioactividad (promueve la interacción celular y proteica con el implante a nivel molecular), la oseointegración (altera la capa superficial de dióxido de titanio) y la osteoconductividad; además aumenta la energía superficial y la humectabilidad⁷¹.

5-Superficies de revestimiento mediante pulverización de plasma: primero se eliminan todos los contaminantes superficiales mediante vacío⁴² (pretratamiento para aumentar la rugosidad superficial⁹⁹) y luego la energía cinética guía los iones metálicos (fundidos térmicamente⁹⁹) a la superficie del implante con un patrón uniforme⁴². Puede realizarse por radiofrecuencia ó por magnetron¹⁰⁰. Genera un delgado revestimiento nanoparticulado bioactivo que aumenta la densidad de osteoblastos en la superficie del implante⁴² y el porcentaje de contacto hueso implante (Vercaigne¹⁰⁵). Desventajas: composición y espesor no uniformes, falta de adherencia a largo plazo (su desprendimiento puede suponer un riesgo para la salud por la toxicidad de los residuos y puede afectar a la estabilidad a largo plazo del implante⁴⁵).

Un recubrimiento ideal presenta: mínima toxicidad y adecuada integridad mecánica y cinética de liberación. Los revestimientos combinados se pueden clasificar por su objetivo biológico final: mejorar la integración, reducir la aparición de infección o ambos¹⁰⁶.

Visión general de los revestimientos basada didácticamente en el orden de aparición⁷¹:

i) Hidroxiapatita: elemento bioactivo; la capa de fosfato cálcico (cerámica) es gradualmente transformada en hidroxiapatita que será incorporada en el desarrollo de hueso¹⁰⁰. El objetivo es usar un compuesto biomimético con una composición química similar a la fase mineral del hueso⁶⁵. Ventajas: alto porcentaje de BIC (según De Groot¹⁰⁷), evita la encapsulación, reduce la liberación de iones metálicos¹⁰⁸, mejora la aposición ósea periimplantaria⁶⁵ y la osteoconductividad⁹ (puente entre células osteogénicas e implante²⁹). Riesgos: adhesión microbiana (microfiltración), fractura ósea y fallo del recubrimiento¹⁰⁰ (logra retención mecánica sin enlaces químicos). También se pueden usar tratamientos termoquímicos, ventajas: produce fosfato cálcico cristalino, menor capacidad de disolución, forma enlaces covalentes (evita colonización bacteriana) y presenta alta resistencia mecánica¹⁰.

ii) Factores de crecimiento: las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son liberadas por osteoblastos, plaquetas y células endoteliales y se depositan en la matriz ósea hasta ser liberadas durante la preparación del lecho implantario, promueven la diferenciación de pericitos en osteoblastos⁷¹, poseen propiedades mitogénicas y morfogenéticas que juegan un papel importante en la regeneración ósea¹⁰⁹ y en la oseointegración en pacientes con hueso comprometido⁶⁵⁻¹¹⁰. En la hemostasia, las plaquetas inician la fase inflamatoria liberando: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Los macrófagos inician la fase proliferativa de la oseointegración liberando: VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), PDGF y FGF⁷¹. El desafío actual es liberar estos factores gradualmente y no en una sola dosis²⁹; es posible que la terapia génica resuelva este problema en el futuro⁶⁵⁻¹¹¹.

iii) Colágeno y otras proteínas adhesivas: el uso de recubrimientos de moléculas de adhesión como el Colágeno tipo I mejora el BIC; sin embargo, el porcentaje crítico de BIC necesario para garantizar el éxito del implante aún no está definido, por tanto, la mayor cantidad de BIC podría no ser crucial²⁹. El diseño “inteligente” de superficies que controlen las interacciones proteicas permitirá la adhesión celular y proporcionará una mejor y más rápida osteogénesis. La activación selectiva de los receptores de integrina podría unir preferiblemente las células formadoras de hueso a la superficie del implante y aumentar el anclaje oseó⁶⁵⁻¹⁰⁹.

iv) Péptidos: HBD (defensinas beta humanas) transmiten efectos antibacterianos sobre los bordes epiteliales, son biocompatibles y promueven la proliferación de osteoblastos y células madre mesenquimales. RGD actúan como sitio de unión para los receptores de integrinas en la adhesión y migración de células osteogénicas y según Schliephake¹¹² genera un grado de BIC significativamente más alto que los implantes mecanizados. La MEC proporciona una

guía crucial para las células osteoprogenitoras que migran al implante mediante la interacción de las integrinas en la superficie celular y los péptidos RGD de fibronectina⁷¹⁻¹¹³.

v) Moléculas mensajeras: la esclerostina es secretada por osteocitos, media la interacción osteoblastos-osteoclastos durante a remodelación ósea e inhibe la osteogénesis (bloquea la formación ósea osteoblástica), por tanto, la administración sistémica de anticuerpos que bloquean sus efectos mejora el anclaje óseo de los implantes⁷¹⁻¹¹⁴⁻¹¹⁵.

vi) Drogas bioactivas (administración local de fármacos). Estatinas: reducen la concentración sérica de colesterol y desencadenan la liberación local de BMP, promoviendo así la oseointegración¹¹⁶. Bisfosfonatos: inhiben a los osteoclastos, producen mayor densidad ósea periimplantaria y promueven mayor fijación mecánica⁷¹⁻¹¹⁷. Antibióticos: según Herr¹¹⁸ las tetraciclinas eliminan los microorganismos y la capa residual, aumentando la proliferación celular e inhibiendo la actividad colagenasa, por tanto, promueve y mejora la curación ósea¹⁰⁰. Péptidos sintéticos: Petzold¹¹⁹ sugiere que promueven la oseointegración y la curación ósea¹⁰⁰.

*Podemos obtener superficies antibacterianas mediante diversos métodos¹²⁰:

- 1) Enriquecimiento superficial de agentes antibacterianos,
- 2) Desarrollo de una capa de óxido superficial + dopaje con agente antibacteriano;
- 3) Deposición de un recubrimiento + dopaje con el agente antibacteriano.

El insertar un agente antimicrobiano (inorgánico como plata, cobre o zinc; o flúor, yodo, hierro, nitrógeno, cobalto) directamente sobre la superficie: evita la colonización bacteriana, permite la administración localizada y reduce los efectos secundarios de la aplicación sistémica. Los principales problemas son: *la liberación por tiempo limitado, *el aumento del efecto con la concentración del agente,*el comportamiento citotóxico a concentraciones altas y la resistencia limitada de la capa modificada.

A medida que se desarrollen nuevas técnicas de caracterización y fabricación, y comencemos a comprender la contribución de las características superficiales a la respuesta de proteínas, células, sistema inmune y en definitiva a la respuesta general del huésped; podremos diseñar implantes que respondan a las necesidades del paciente (duración, protocolos de carga...)³⁹.

CONCLUSIONES

1- La humectabilidad y principalmente la química y topografía superficiales determinan la calidad y grado de osteointegración, pero es difícil determinar el efecto relativo de cada propiedad porque son interdependientes. La combinación de estas propiedades actúa sinérgicamente en la promoción de la oseointegración: topografía y humectación, nanoestructura y funcionalización química, así como rugosidad jerárquica (micro y nanométrica).

2- A día de hoy las técnicas de fabricación más usadas son: recubrimiento (presenta limitaciones), grabado ácido (preferible dual), arenado y SLA (granallado + grabado ácido). Todas las técnicas mejoran la oseointegración por aumento de la rugosidad, algunas además estimulan la interacción química de osteoblastos con sustancias depositadas en la superficie.

3- El manejo de las características superficiales del implante es una herramienta útil para el odontólogo, pero aún desconocemos los mecanismos biológicos subyacentes. Valores moderados de hidrofilia (ángulos de contacto 30° - 60°) y de rugosidad ($Sa=1-2\mu m$) favorecen la oseointegración y aumento del BIC, incluso en zonas regeneradas. Ángulos de contacto $>60^\circ$ y $<30^\circ$ dificultan la absorción proteica y valores $Sa>0,2\mu m$ potencian la adhesión bacteriana.

4- Para avanzar en este campo, es necesario intensificar la colaboración interdisciplinaria entre medicina e ingeniería. La investigación actual sigue los enfoques biomiméticos: imitar la configuración 3D de la superficie ósea tras la resorción pues promueve la osteointegración y el anclaje mecánico del implante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bothe R, Beaton L, Davenport H. Reaction of bone to multiple metallic implants. *Surg Gynecol Obs.* 1940;71(6):598–602.
2. LEVENTHAL GS. Titanium, a metal for surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1951 Apr;33–A(2):473–4.
3. Coelho PG, Jimbo R, Tovar N, Bonfante EA. Osseointegration: hierarchical designing encompassing the micrometer, micrometer, and nanometer length scales. *Dent Mater.* 2015 Jan;31(1):37–52.
4. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001 Oct;10 Suppl 2(9):S96-101.
5. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981 Dec;10(6):387–416.
6. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;16:1–132.
7. Salvi GE, Bosshardt DD, Lang NP, Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J, et al. Temporal sequence of hard and soft tissue healing around titanium dental implants. *Periodontol 2000.* 2015 Jun;68(1):135–52.
8. Meng H-W, Chien EY, Chien H-H. Dental implant bioactive surface modifications and their effects on osseointegration: a review. *Biomark Res.* 2016;4(Dec 14):24.
9. Ogle OE. Implant surface material, design, and osseointegration. *Dent Clin North Am.* 2015 Apr;59(2):505–20.
10. Albertini M, Fernandez-Yague M, Lázaro P, Herrero-Climent M, Rios-Santos J-V, Bullon P, et al. Advances in surfaces and osseointegration in implantology. Biomimetic surfaces. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015 May 1;20(3):316–25.
11. Pegueroles M, Aparicio C, Bosio M, Engel E, Gil FJ, Planell JA, et al. Spatial organization of osteoblast fibronectin matrix on titanium surfaces: effects of roughness, chemical heterogeneity and surface energy. *Acta Biomater.* 2010 Jan;6(1):291–301.
12. Chatakun P, Núñez-Toldrà R, Díaz López EJ, Gil-Recio C, Martínez-Sarrà E, Hernández-Alfaro F, et al. The effect of five proteins on stem cells used for osteoblast differentiation and proliferation: a current review of the literature. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Jan;71(1):113–42.
13. Rivera-Chacon DM, Alvarado-Velez M, Acevedo-Morantes CY, Singh SP, Gultepe E, Nagesha D, et al. Fibronectin and vitronectin promote human fetal osteoblast cell attachment and proliferation on nanoporous titanium surfaces. *J Biomed Nanotechnol.* 2013 Jun;9(6):1092–7.
14. Feller L, Jadwat Y, Khammissa RAG, Meyerov R, Schechter I, Lemmer J. Cellular responses evoked by different surface characteristics of intraosseous titanium implants. *Biomed Res Int.* 2015;2015:171945.
15. Bren L, English L, Fogarty J. Effect of surface characteristics of metallic biomaterials on interaction with osteoblast cells. In: *Proceedings of the 7th World Biomaterials Congress.* 2004. p. 1121.
16. Kanchanawong P, Shtengel G, Pasapera AM, Ramko EB, Davidson MW, Hess HF, et al. Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions. *Nature.* 2010 Nov 25;468(7323):580–4.
17. Ramaglia L, Postiglione L, Di Spigna G, Capece G, Salzano S, Rossi G. Sandblasted-acid-etched titanium surface influences in vitro the biological behavior of SaOS-2 human osteoblast-like cells. *Dent Mater J.* 2011;30(2):183–92.
18. Osborn JF, Newesely H. The material science of calcium phosphate ceramics.

- Biomaterials. 1980 Apr;1(2):108–11.
19. Davies JE. In vitro modeling of the bone/implant interface. *Anat Rec*. 1996 Jun;245(2):426–45.
 20. Barber AJ, Butterworth CJ, Rogers SN. Systematic review of primary osseointegrated dental implants in head and neck oncology. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;49(1):29–36.
 21. De Bruyn H, Van de Velde T, Collaert B. Immediate functional loading of TiOblast dental implants in full-arch edentulous mandibles: a 3-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Jul;19(7):717–23.
 22. Annunziata M, Guida L. The Effect of Titanium Surface Modifications on Dental Implant Osseointegration. *Front Oral Biol*. 2015;17:62–77.
 23. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Oct;23 Suppl 6:22–38.
 24. Ekelund J-A, Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Implant treatment in the edentulous mandible: a prospective study on Brånemark system implants over more than 20 years. *Int J Prosthodont*. 16(6):602–8.
 25. Velasco-Ortega E, Alfonso-Rodríguez CA, Monsalve-Guil L, España-López A, Jiménez-Guerra A, Garzón I, et al. Relevant aspects in the surface properties in titanium dental implants for the cellular viability. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Jul 1;64(Jul 1):1–10.
 26. Liu P, Hao Y, Zhao Y, Yuan Z, Ding Y, Cai K. Surface modification of titanium substrates for enhanced osteogenetic and antibacterial properties. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017 Dec 1;160(Dec 1):110–6.
 27. Tschernitschek H, Borchers L, Geurtsen W. Nonalloyed titanium as a bioinert metal--a review. *Quintessence Int*. 2005;36(7–8):523–30.
 28. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4(Sept):172–84.
 29. Aljateeli M, Wang H-L. Implant microdesigns and their impact on osseointegration. *Implant Dent*. 2013 Apr;22(2):127–32.
 30. Palmer R, Smith B, Howe L. *Implants in Clinical Dentistry*. Vol. 7, Overview of implant dentistry. 2002.
 31. Steigenga JT, Al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang H-L. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent*. 2003;12(4):306–17.
 32. Vogler EA. Structure and reactivity of water at biomaterial surfaces. *Adv Colloid Interface Sci*. 1998 Feb;74:69–117.
 33. Sheng Y-J, Jiang S, Tsao H-K. Effects of geometrical characteristics of surface roughness on droplet wetting. *J Chem Phys*. 2007 Dec 21;127(23):234704.
 34. Andrukhov O, Huber R, Shi B, Berner S, Rausch-Fan X, Moritz A, et al. Proliferation, behavior, and differentiation of osteoblasts on surfaces of different microroughness. *Dent Mater*. 2016 Nov;32(11):1374–84.
 35. Sul Y-T, Kang B-S, Johansson C, Um H-S, Park C-J, Albrektsson T. The roles of surface chemistry and topography in the strength and rate of osseointegration of titanium implants in bone. *J Biomed Mater Res A*. 2009 Jun 15;89(4):942–50.
 36. Schmid J, Brunold S, Bertl M, Ulmer H, Kuhn V, Crismani AG. Biofunctionalization of onplants to enhance their osseointegration. *Int J Stomatol Occlusion Med*. 2014 Dec 5;7(4):105–10.

37. Schwarz F, Ferrari D, Herten M, Mihatovic I, Wieland M, Sager M, et al. Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J Periodontol*. 2007 Nov;78(11):2171–84.
38. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jan 31;8(3):133–43.
39. Boyan BD, Cheng A, Olivares-Navarrete R, Schwartz Z. Implant Surface Design Regulates Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Maturation. *Adv Dent Res*. 2016 Mar;28(1):10–7.
40. Abuhussein H, Pagni G, Rebaudi A, Wang H-L. The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Feb;21(2):129–36.
41. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res*. 1991 Jul;25(7):889–902.
42. Bressan E, Sbricoli L, Guazzo R, Tocco I, Roman M, Vindigni V, et al. Nanostructured surfaces of dental implants. *Int J Mol Sci*. 2013 Jan 17;14(1):1918–31.
43. Variola F, Yi J-H, Richert L, Wuest JD, Rosei F, Nanci A. Tailoring the surface properties of Ti6Al4V by controlled chemical oxidation. *Biomaterials*. 2008 Apr;29(10):1285–98.
44. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007 Jul;23(7):844–54.
45. Pachauri P, Bathala LR, Sangur R. Techniques for dental implant nanosurface modifications. *J Adv Prosthodont*. 2014 Dec;6(6):498–504.
46. Celletti R, Marinho VC, Traini T, Orsini G, Bracchetti G, Perrotti V, et al. Bone contact around osseointegrated implants: a histologic study of acid-etched and machined surfaces. *J Long Term Eff Med Implants*. 2006;16(2):131–43.
47. Liu H, Webster TJ. Nanomedicine for implants: a review of studies and necessary experimental tools. *Biomaterials*. 2007 Jan;28(2):354–69.
48. Khang D, Lu J, Yao C, Haberstroh KM, Webster TJ. The role of nanometer and sub-micron surface features on vascular and bone cell adhesion on titanium. *Biomaterials*. 2008 Mar;29(8):970–83.
49. Milinković I, Rudolf R, Raić KT, Aleksić Z, Lazić V, Todorović A, et al. Aspects of titanium-implant surface modification at the micro and nano levels. *Mater Tehnol*. 2012;46(3):251–6.
50. Siegel RW, Fougere GE. Mechanical properties of nanophase metals. *Nanostructured Mater*. 1995 Jan;6(1–4):205–16.
51. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *J Biomed Mater Res A*. 2005 Jul 1;74(1):49–58.
52. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:185–206.
53. Wang G, Li J, Zhang W, Xu L, Pan H, Wen J, et al. Magnesium ion implantation on a micro/nanostructured titanium surface promotes its bioactivity and osteogenic differentiation function. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(May 21):2387–98.
54. Shibata Y, Tanimoto Y, Maruyama N, Nagakura M. A review of improved fixation methods for dental implants. Part II: biomechanical integrity at bone-implant interface. *J Prosthodont Res*. 2015 Apr;59(2):84–95.
55. Ionova-Martin SS, Do SH, Barth HD, Szadkowska M, Porter AE, Ager JW, et al. Reduced size-independent mechanical properties of cortical bone in high-fat diet-

- induced obesity. *Bone*. 2010 Jan;46(1):217–25.
56. Chang Y-T, Chen C-M, Tu M-Y, Chen H-L, Chang S-Y, Tsai T-C, et al. Effects of osteoporosis and nutrition supplements on structures and nanomechanical properties of bone tissue. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2011 Oct;4(7):1412–20.
 57. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont*. 2004;17(5):536–43.
 58. Thakral G, Thakral R, Sharma N, Seth J, Vashisht P. Nanosurface - the future of implants. *J Clin Diagn Res*. 2014 May;8(5):ZE07-10.
 59. Jimbo R, Coelho PG, Bryington M, Baldassarri M, Tovar N, Currie F, et al. Nano hydroxyapatite-coated implants improve bone nanomechanical properties. *J Dent Res*. 2012 Dec;91(12):1172–7.
 60. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4(Sept):185–206.
 61. Avila G, Misch K, Galindo-Moreno P, Wang H-L. Implant surface treatment using biomimetic agents. *Implant Dent*. 2009 Feb;18(1):17–26.
 62. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999 Dec;20(23–24):2311–21.
 63. Ivanovski S, Hamlet S, Salvi GE, Huynh-Ba G, Bosshardt DD, Lang NP, et al. Transcriptional profiling of osseointegration in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011 Apr;22(4):373–81.
 64. Qu Z, Rausch-Fan X, Wieland M, Matejka M, Schedle A. The initial attachment and subsequent behavior regulation of osteoblasts by dental implant surface modification. *J Biomed Mater Res A*. 2007 Sep 1;82(3):658–68.
 65. von Wilmsow C, Moest T, Nkenke E, Stelzle F, Schlegel KA. Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;18(3):243–57.
 66. Marinucci L, Balloni S, Becchetti E, Belcastro S, Guerra M, Calvitti M, et al. Effect of titanium surface roughness on human osteoblast proliferation and gene expression in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(5):719–25.
 67. Thalji G, Cooper LF. Molecular assessment of osseointegration in vitro: a review of current literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 29(2):e171-99.
 68. Olivares-Navarrete R, Hyzy SL, Berg ME, Schneider JM, Hotchkiss K, Schwartz Z, et al. Osteoblast lineage cells can discriminate microscale topographic features on titanium-aluminum-vanadium surfaces. *Ann Biomed Eng*. 2014 Dec;42(12):2551–61.
 69. Hansson S, Norton M. The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model. *J Biomech*. 1999 Aug;32(8):829–36.
 70. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 2000 Nov;84(5):522–34.
 71. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, et al. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6285620.
 72. Dohan Ehrenfest DM, Coelho PG, Kang B-S, Sul Y-T, Albrektsson T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. *Trends Biotechnol*. 2010 Apr;28(4):198–206.
 73. Rupp F, Liang L, Geis-Gerstorfer J, Scheideler L, Hüttig F. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dent Mater*. 2018 Jan;34(1):40–57.
 74. Hansson S, Hansson KN. The effect of limited lateral resolution in the measurement of

- implant surface roughness: a computer simulation. *J Biomed Mater Res A*. 2005 Nov 1;75(2):472–7.
75. Shibata Y, Tanimoto Y. A review of improved fixation methods for dental implants. Part I: Surface optimization for rapid osseointegration. *J Prosthodont Res*. 2015 Jan;59(1):20–33.
 76. Becker W, Becker BE, Ricci A, Bahat O, Rosenberg E, Rose LF, et al. A prospective multicenter clinical trial comparing one- and two-stage titanium screw-shaped fixtures with one-stage plasma-sprayed solid-screw fixtures. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2000;2(3):159–65.
 77. Wennerberg A, Albrektsson T, Lausmaa J. Torque and histomorphometric evaluation of c.p. titanium screws blasted with 25- and 75-microns-sized particles of Al₂O₃. *J Biomed Mater Res*. 1996 Feb;30(2):251–60.
 78. Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B. Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials*. 1996 Jan;17(1):15–22.
 79. Makihira S, Mine Y, Kosaka E, Nikawa H. Titanium surface roughness accelerates RANKL-dependent differentiation in the osteoclast precursor cell line, RAW264.7. *Dent Mater J*. 2007 Sep;26(5):739–45.
 80. Olivares-Navarrete R, Rodil SE, Hyzy SL, Dunn GR, Almaguer-Flores A, Schwartz Z, et al. Role of integrin subunits in mesenchymal stem cell differentiation and osteoblast maturation on graphitic carbon-coated microstructured surfaces. *Biomaterials*. 2015 May;51:69–79.
 81. Donos N, Retzepi M, Wall I, Hamlet S, Ivanovski S. In vivo gene expression profile of guided bone regeneration associated with a microrough titanium surface. *Clin Oral Implants Res*. 2011 Apr 24;22(4):390–8.
 82. Das K, Bose S, Bandyopadhyay A. TiO₂ nanotubes on Ti: Influence of nanoscale morphology on bone cell-materials interaction. *J Biomed Mater Res A*. 2009 Jul;90(1):225–37.
 83. Gutwein LG, Webster TJ. Increased viable osteoblast density in the presence of nanophase compared to conventional alumina and titania particles. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(18):4175–83.
 84. Hotchkiss KM, Reddy GB, Hyzy SL, Schwartz Z, Boyan BD, Olivares-Navarrete R. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation. *Acta Biomater*. 2016 Feb;31(Feb):425–34.
 85. Gittens RA, Scheideler L, Rupp F, Hyzy SL, Geis-Gerstorfer J, Schwartz Z, et al. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. *Acta Biomater*. 2014 Jul;10(7):2907–18.
 86. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005;11(1–2):1–18.
 87. Huang Q, Lin L, Yang Y, Hu R, Vogler EA, Lin C. Role of trapped air in the formation of cell-and-protein micropatterns on superhydrophobic/superhydrophilic microtemplated surfaces. *Biomaterials*. 2012 Nov;33(33):8213–20.
 88. Rupp F, Gittens RA, Scheideler L, Marmur A, Boyan BD, Schwartz Z, et al. A review on the wettability of dental implant surfaces I: theoretical and experimental aspects. *Acta Biomater*. 2014 Jul;10(7):2894–906.
 89. Bagnò A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med*. 2004 Sep;15(9):935–49.
 90. Livne S, Marku-Cohen S, Harel N, Piek D, Ormianer Z. [The influence of dental implant surface on osseointegration: review]. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 2012 Jan;29(1):41–6, 66.

91. Pattanayak DK, Yamaguchi S, Matsushita T, Kokubo T. Nanostructured positively charged bioactive TiO₂ layer formed on Ti metal by NaOH, acid and heat treatments. *J Mater Sci Mater Med*. 2011 Aug;22(8):1803–12.
92. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Cheng A, Anderson DM, McLachlan T, Stephan I, et al. The roles of titanium surface micro/nanotopography and wettability on the differential response of human osteoblast lineage cells. *Acta Biomater*. 2013 Apr;9(4):6268–77.
93. Chan KH, Zhuo S, Ni M. Priming the Surface of Orthopedic Implants for Osteoblast Attachment in Bone Tissue Engineering. *Int J Med Sci*. 2015;12(9):701–7.
94. Engel E, Michiardi A, Navarro M, Lacroix D, Planell JA. Nanotechnology in regenerative medicine: the materials side. *Trends Biotechnol*. 2008 Jan;26(1):39–47.
95. Variola F, Vetrone F, Richert L, Jedrzejowski P, Yi J-H, Zalzal S, et al. Improving biocompatibility of implantable metals by nanoscale modification of surfaces: an overview of strategies, fabrication methods, and challenges. *Small*. 2009 May;5(9):996–1006.
96. Kubo K, Tsukimura N, Iwasa F, Ueno T, Saruwatari L, Aita H, et al. Cellular behavior on TiO₂ nanonodular structures in a micro-to-nanoscale hierarchy model. *Biomaterials*. 2009 Oct;30(29):5319–29.
97. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, Schwartz Z, Boyan BD. Implant osseointegration and the role of microroughness and nanostructures: lessons for spine implants. *Acta Biomater*. 2014 Aug;10(8):3363–71.
98. Wang X, Gittens RA, Song R, Tannenbaum R, Olivares-Navarrete R, Schwartz Z, et al. Effects of structural properties of electrospun TiO₂ nanofiber meshes on their osteogenic potential. *Acta Biomater*. 2012 Feb;8(2):878–85.
99. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int*. 2015;2015:791725.
100. Barfeie A, Wilson J, Rees J. Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *Br Dent J*. 2015 Mar 13;218(5).
101. Ban S, Iwaya Y, Kono H, Sato H. Surface modification of titanium by etching in concentrated sulfuric acid. *Dent Mater*. 2006 Dec;22(12):1115–20.
102. Cho S-A, Park K-T. The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *Biomaterials*. 2003 Sep;24(20):3611–7.
103. Lamolle SF, Monjo M, Rubert M, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. The effect of hydrofluoric acid treatment of titanium surface on nanostructural and chemical changes and the growth of MC3T3-E1 cells. *Biomaterials*. 2009 Feb;30(5):736–42.
104. Ferreira L, Karp JM, Nobre L, Langer R. New opportunities: the use of nanotechnologies to manipulate and track stem cells. *Cell Stem Cell*. 2008 Aug 7;3(2):136–46.
105. Vercaigne S, Wolke JG, Naert I, Jansen JA. Bone healing capacity of titanium plasma-sprayed and hydroxylapatite-coated oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998 Aug;9(4):261–71.
106. Tobin EJ. Recent coating developments for combination devices in orthopedic and dental applications: A literature review. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Mar;112(Mar):88–100.
107. de Groot K, Geesink R, Klein CP, Serekian P. Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite. *J Biomed Mater Res*. 1987 Dec;21(12):1375–81.
108. Browne M, Gregson PJ. Effect of mechanical surface pretreatment on metal ion release. *Biomaterials*. 2000 Feb;21(4):385–92.
109. Tweden KS, Harasaki H, Jones M, Blevitt JM, Craig WS, Pierschbacher M, et al. Accelerated healing of cardiovascular textiles promoted by an RGD peptide. *J Heart*

- Valve Dis. 1995 Jul;4 Suppl 1:S90-7.
110. Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg*. 1994 Feb;22(1):2–11.
 111. Park J, Ries J, Gelse K, Kloss F, von der Mark K, Wiltfang J, et al. Bone regeneration in critical size defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer: a comparison of adenoviral vectors and liposomes. *Gene Ther*. 2003 Jul;10(13):1089–98.
 112. Schliephake H, Scharnweber D, Dard M, Sewing A, Aref A, Roessler S. Functionalization of dental implant surfaces using adhesion molecules. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005 Apr;73(1):88–96.
 113. Warnke PH, Voss E, Russo PAJ, Stephens S, Kleine M, Terheyden H, et al. Antimicrobial peptide coating of dental implants: biocompatibility assessment of recombinant human beta defensin-2 for human cells. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(4):982–8.
 114. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Oct 1;96(19):1659–68.
 115. Viridi AS, Irish J, Sena K, Liu M, Ke HZ, McNulty MA, et al. Sclerostin antibody treatment improves implant fixation in a model of severe osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Jan 21;97(2):133–40.
 116. Stadlinger B, Korn P, Tödtmann N, Eckelt U, Range U, Bürki A, et al. Osseointegration of biochemically modified implants in an osteoporosis rodent model. *Eur Cell Mater*. 2013 Jul 8;25:326-40-40.
 117. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008 Jun;19(6):733–59.
 118. Herr Y, Woo JA, Kwon YH, Park JB, Heo SJ, Chung JH. Implant Surface Conditioning with Tetracycline-HCl: A SEM Study. *Key Eng Mater*. 2008;361–363:849–52.
 119. Petzold C, Monjo M, Rubert M, Reinholt FP, Gomez-Florit M, Ramis JM, et al. Effect of proline-rich synthetic peptide-coated titanium implants on bone healing in a rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 28(6):e547-55.
 120. Ferraris S, Spriano S. Antibacterial titanium surfaces for medical implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Apr 1;61(1):965–78.