

Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes

Javier Gil Mur



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



JAVIER GIL MUR, Doctor en Ingeniería Química y Metalurgia por la Universidad de Barcelona. (1989) Catedrático de Universidad. (1999). Dept. Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica. Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial. Universidad Politècnica de Catalunya. Director del Centro de investigación de Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos de la Universitat Politècnica de Catalunya. Grupo consolidado de la Generalitat de Catalunya valorado con un 6.97/7. Vicerrector de Investigación e Innovación de la Universitat Politècnica de Catalunya (2006-2010). Vicerrector de Política Científica de la Universitat Politècnica de Catalunya (2010-2013). Comisionado de la Generalitat de Catalunya para la creación de un Campus de Ingeniería e Innovación en Barcelona con más de 4000 estudiantes, 600 personal docente e investigador y 100 personas de administración y servicios. (Julio 2013). Director de la Escuela de Ingeniería de Barcelona y delegado del Rector para el desarrollo del nuevo Campus Diagonal Besòs de Barcelona. Miembro de la red CINDA y coordinador en Parques Científicos y Tecnológicos en España y Latinoamérica. Director de investigación en más de 35 Proyectos de investigación europeos y 49 nacionales, especialmente en Ingeniería de Materiales (Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos). Miembro de la Cátedra UNESCO en Biomateriales. Experto de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología del Gobierno de España en el área de Materiales (Biomateriales).

Autor de 5 libros, más de 275 publicaciones internacionales en revistas indexadas, participación en más de 195 comunicaciones orales en Congresos Internacionales.

Autor de 16 patentes de invención. Director de más de 50 Tesis Doctorales. Director de la Cátedra UPC-Klockner de Implantes dentales. Premio de la European Society for Biomaterials, Premio de la Real Sociedad Española de Química, Premio a la Transferencia Tecnológica, Premio a la mejor publicación científica del Journal of Materials Science: Materials in Medicine. Premio Simon-Virgili, Premio de Biomecánica Antonio Viladot. Principal Editor de la revista Journal of Applied Biomechanics and Biomaterials y del Journal of Materials Science: Materials in Medicine. Presidente de la Sociedad Ibérica de Biomecánica y Biomateriales. Presidente del Scientific Advisory Committee of the University of Minnesota. School of Dentistry. Cofundador de la empresa Mimetic Biomaterials. Rector de la Universitat Internacional de Catalunya. (2015-)

Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes

Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur

Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académico Numerario, en el acto de su recepción
el 6 de febrero de 2018

Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur

Doctor en Ingeniería Química y Materiales
Rector de la Universitat Internacional de Catalunya

Y contestación del Académico de Número

Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea

Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors
BARCELONA - 1914

www.raed.academy

© Javier Gil Mur

© Real Academia Europea de Doctores.

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-697-9148-6

Depósito Legal: B 1862-2018

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: febrero 2018

❧ PRESENTACIÓN

Excelentísimo Sr. Presidente,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos Sres. y Sras. Académicos,
Señoras y señores, amigos:

En primer lugar, querría agradecer profundamente mi elección para ocupar un puesto como Académico Numerario de la Real Academia Europea de Doctores. Para mí supone un gran honor y responsabilidad este nombramiento, así como un impulso para seguir trabajando con ilusión para merecerlo.

Querría hacer llegar mi gratitud a nuestro Presidente, Excmo. Dr. Alfredo Rocafort, al Excmo. Dr. Aparicio y al Excmo. Dr. Clarós por su confianza y la propuesta de ingreso y al Excmo. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea por su compromiso, fuerza y apoyo para formar parte de esta Real Academia.

Querría tener mi primer recuerdo para mis padres, José María y Angelita, que han sido un ejemplo para mí y a los que les debo todo. De ellos aprendí la laboriosidad, la generosidad, la fe, el intentar ser buena persona. El saber agradecer, pedir perdón y perdonar. Los defectos, que son muchos, son cosecha propia.

Agradecer al colegio de la Sagrada Familia de Horta, que puso los cimientos de una buena formación, así como a la extensión cultural Brafa, donde me enseñaron a estudiar y a descubrir la trascendencia enorme que tiene el trabajo bien hecho. Un recuerdo especial a D. Ezequiel Cabaleiro que me aconsejó, y

me alentó en mis primeros pasos en la Universidad. Gracias a los amigos de aquella época José María Manero, Antonio Castán, Carlos Javier Borque y Roberto Valdés, con los cuales sigo manteniendo una estrechísima amistad.

También agradecer a los profesores de la Facultad de Química de la Universidad de Barcelona, y en especial al catedrático de Metalurgia Física Profesor José María Guilemany. Él fue mi maestro, un gran académico y un trabajador infatigable. Bajo su dirección descubrí el mundo de la metalurgia, realizando la Tesis Doctoral sobre metales con memoria de forma, un tema de gran interés y muy novedoso. Quisiera también agradecer al profesor Brian Mellor, que me acogió durante mi estancia en la University of Southampton (Inglaterra).

Agradecer al Dr. José Manuel Prado su confianza en mí para ser profesor del departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la Escuela de Ingeniería Industrial de la Universidad Politécnica de Catalunya y al Profesor Planell, que me introdujo de lleno en el mundo de los Biomateriales substitutivos de tejidos duros y del cual tanto aprendí. La colaboración con clínicos de prestigio, como el cirujano ortopédico Dr. Mariano Fernández-Fairén y el implantólogo Dr. Carlos Aparicio fue de gran ayuda para vislumbrar el potencial de los materiales en aplicaciones quirúrgicas.

Mi investigación en el mundo de los implantes dentales comenzó de la mano del Dr. Alejandro Padrós y la Sra. Mercedes Roldán, y se ha convertido en el centro de gravedad de mi carrera académica. La colaboración ha sido muy intensa y permitió trabar una amistad de la que me siento muy honrado y orgulloso. Es mucho lo que he aprendido de ellos, no solamente sobre tratamientos quirúrgicos o diseño de implantes, sino también de su gran humanidad. Siempre me he sentido querido, valo-

rado y reconocido, muchas veces inmerecidamente. Ellos me ayudaron a ser conocido en el mundo de la implantología oral y les debo junto a sus hijos Alejandro, Astrid, Laura y Roberto un agradecimiento para siempre. Si estoy aquí es también en gran parte su culpa.

Agradecer al Rector Antoni Giró la confianza de contar conmigo para formar parte del equipo rectoral de la Universitat Politècnica de Catalunya como vicerrector de Política Científica, y a los miembros del equipo rectoral su colaboración y amistad durante esos años.

Las conversaciones con Jaume Armengou propiciaron mi acercamiento a la Universitat Internacional de Catalunya y mi entusiasmo por el proyecto que representa. Actualmente, como Rector, tengo el honor de trabajar con él en el gobierno de la Universidad. Le agradezco todo lo que ha hecho por mí y que haya aceptado ser mi padrino. Asimismo, no quiero dejar de dar las gracias al Sr. Josep María Pujol y al Patronato por la confianza que han depositado en mí.

Son más de 50 Tesis Doctorales las que he dirigido a lo largo de los años de investigación en la universidad. Siempre he considerado a mis doctorandos como mis amigos y les he intentado transmitir los valores y virtudes para ser buenas personas, buenos investigadores y buenos profesores. Daniel, Conrado, Marta... Formamos un grupo de investigación de cerca de 40 investigadores que, gracias al trabajo de todos, se ha convertido en un referente nacional e internacional en el campo de los Biomateriales. En los últimos años he podido dedicar menos tiempo al grupo de investigación por mi trabajo en la Universitat Internacional de Catalunya. Ahora soy un post-doc, orgulloso de ver el fruto de tantos años de trabajo que han contribuido a formar nuevas generaciones de jóvenes investigadores, que son mejores que yo.

Estoy conmovido al ver a tantos amigos que habéis venido a acompañarme en este reconocimiento. Os agradezco vuestro afecto, me siento en deuda con todos vosotros y tenéis todo mi cariño. Gracias.

Quiero agradecer a mi esposa Maria Pau, a la que tanto quiero, su apoyo incondicional a lo largo de mi vida profesional y personal. Sin ella no habría podido asumir tantos retos ni llegar a este momento. Agradecer también a mis tres hijos y amigos Ferran, Clara y Xavier de los que estoy muy orgulloso y a los que quiero con toda mi alma. Aun siendo del Español no perderemos la alegría ni la esperanza.

A continuación, paso a leer el discurso preceptivo como Académico Numerario, no sin antes agradecer a Klockner su apoyo en la edición de este discurso de ingreso.



ÍNDICE

PRESENTACIÓN	7
DISCURSO DE INGRESO	15
1. EL TEJIDO ÓSEO	15
1.1. Clasificación de los huesos en función de su estructura macroscópica.....	15
1.2. Clasificación de los huesos en función de su anatomía	19
1.3. Clasificación del hueso en función de su calidad.....	20
1.4. Histología del hueso	22
1.5. Propiedades mecánicas del hueso	30
1.6. Diferencias entre hueso mandibular y maxilar	32
1.7. Remodelación y reparación ósea	33
1.7.1. <i>Remodelación ósea</i>	33
1.7.2. <i>Reparación de una fractura ósea</i>	36
1.7.3. <i>Consolidación ósea</i>	40
2. LA OSTEointegración.....	45
2.1. Introducción	45
2.2. Interacción entre la superficie del implante con el medio fisiológico	49
2.3. Factores que afectan a la osteointegración.....	57
2.3.1. <i>Diseño macroscópico y dimensional del implante</i>	58
2.3.2. <i>Estado del hueso receptor</i>	61
2.3.3. <i>Técnica quirúrgica</i>	62
2.3.4. <i>Condiciones de carga del implante dental</i>	66
3. MATERIALES PARA IMPLANTES DENTALES.....	69
3.1. Introducción	69
3.2. Titanio y aleaciones	72
3.2.1. <i>Grados del titanio</i>	73
3.2.2. <i>Propiedades mecánicas</i>	74
3.2.3. <i>Resistencia a la corrosión</i>	76
3.2.4. <i>Microestructura</i>	77
3.2.5. <i>Biocompatibilidad</i>	78

3.2.6. Aleaciones de titanio	80
3.3. Implantes dentales de zirconia	85
3.4. Materiales Bioinertes y Materiales Bioactivos.....	92
4. SUPERFICIES DE IMPLANTES	95
4.1. Introducción	95
4.2. Propiedades fisicoquímicas	97
4.3. Propiedades topográficas.....	100
4.4. Tratamientos de superficies en implantes dentales.....	102
4.4.1. Anodización	105
4.4.2. Sinterización de esferas.....	110
4.4.3. Ataque ácido	112
4.4.4. Proyección de partículas abrasivas (Shot Blasting).....	115
4.4.5. Superficies de hidroxiapatita obtenidas mediante Plasma Spray y Ablación Láser.....	125
4.4.6. Superficies bioactivas mediante tratamiento termoquímico (ContacTi)	130
5. ESTRATEGIAS BACTERICIDAS EN IMPLANTES DENTALES .	145
5.1. Introducción	145
5.2. Periimplantitis	146
5.3. Estrategias de inhibición de la adhesión bacteriana	151
5.3.1. Ajustes mecánicos en conexiones de los implantes dentales	152
5.3.2. Tipo de implante dental.....	154
5.3.3. Sellado biológico	155
5.3.4. Superficies antiadhesivas	158
5.3.5. Liberación de fármacos.....	158
5.3.6. Agentes oxidantes.....	159
5.3.7. Sustancias inorgánicas.....	159
5.4. Influencia de las bacterias en las propiedades mecánicas de los implantes dentales.	162
5.5. Influencia de la topografía en la colonización bacteriana.....	171
6. BIOFUNCIONALIZACIÓN DE IMPLANTES DENTALES	175
6.1. Introducción.....	175
6.2. Modificación superficial con oligopéptidos y otras biomoléculas .	178
6.2.1. Inmovilización mediante adsorción física	179
6.2.2. Inmovilización mediante enlace covalente	180

6.3. Proceso de biofuncionalización de implantes dentales.....	189
6.3.1. <i>Etapa 1: Activación superficial</i>	192
6.3.2. <i>Etapa 2: Silanización</i>	196
6.3.3. <i>Etapa 3: Entrecruzamiento</i>	201
6.3.4. <i>Etapa 4: Inmovilización peptídica</i>	204
6.4. Biofuncionalización para la osteointegración	205
6.5. Biofuncionalización para implantes bactericidas	211
6.6. Sensores.....	216
BIBLIOGRAFIA.....	221
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	245
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	267



❧ 1. EL TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido conectivo especializado que constituye, junto al cartílago, el sistema esquelético. Las tres funciones principales que ejerce son:

- Función mecánica, donde se constituye como soporte y lugar de inserción de los músculos
- Función protectora, siendo el tejido de protección para los órganos vitales y la médula ósea
- Función metabólica, participando en la homeostasis y ejerciendo de reservorio de iones importantes en la misma, como el calcio y el fósforo

1.1. Clasificación de los huesos en función de su estructura macroscópica

El hueso presenta una estructura compleja conformada por una fase mineral, una fase orgánica y agua, en proporciones que pueden cambiar apreciablemente de un hueso a otro. Esta combinación de fases brinda al hueso tanto dureza como elasticidad. Existen diversas maneras de clasificar los huesos: desde un punto de vista histológico o desde un punto de vista anatómico.

Al examinar la sección de cualquier hueso, ésta parece compuesta de dos tipos de tejido distintos. Uno es denso en su textura y se denomina hueso cortical o compacto. El otro consiste en finas fibras y laminillas que se unen formando una estructu-

ra reticulada denominado hueso trabecular o esponjoso (Gray 1918).

El hueso cortical se encuentra siempre situado en el exterior de los huesos, mientras que el hueso trabecular en su interior. La relativa cantidad de ambos tipos de tejido varía en función del tipo de hueso y en diferentes partes del mismo según si la fuerza o la ligereza son el requisito principal.

Una observación más detallada del hueso cortical, muestra que este tejido es realmente poroso, por lo que la diferencia entre el hueso cortical y el hueso trabecular depende solamente de la cantidad de materia sólida, y del tamaño y del número de espacios en cada uno. Las cavidades o huecos son pequeñas en el hueso cortical y la cantidad de materia abundante, mientras que en el hueso esponjoso los espacios son grandes y la materia sólida está presente en menor proporción.

Las principales funciones del hueso cortical son mecánicas y de protección. Está calcificado en un 80-90% de su volumen y representa el 75% de la masa esquelética total (Baron 1997). La sustancia mineralizada se deposita en forma de capas o laminillas (1.1 y 1.5). Las fibras de colágeno están muy ordenadas de forma que en cada laminilla todas las fibras de colágeno son paralelas, pero su orientación cambia de una laminilla a la siguiente. Las cavidades lenticulares, llamadas lagunas, que se observan en las imágenes citadas anteriormente están repartidas de forma más o menos regular y albergan cada una un osteocito. De cada laguna surgen canalículos en todas direcciones atravesando las laminillas llegándose a unir con los canalículos de las lagunas vecinas. Estos canalículos permiten la difusión y el intercambio de metabolitos.



Figura 1.1. Estructura del hueso compacto (Boyde 2009)

Las laminillas se disponen de tres formas distintas. La gran mayoría están dispuestas concéntricamente alrededor de un canal vascular del interior del hueso, formando unidades estructurales cilíndricas llamadas sistemas haversianos u osteonas. Entre estos sistemas haversianos, hay fragmentos de hueso laminar de forma y tamaño irregular son los sistemas intersticiales que corresponden a restos de antiguas osteonas. Como consecuencia de la continua reabsorción y deposición de hueso, las osteonas más jóvenes que están en crecimiento fagocitan a las más viejas adyacentes, menos activas. Algunos sistemas de Havers pueden llegar a perder su estructura y aparecen laminillas que no rodean a un canal central. Ambos sistemas están separados por unas líneas nítidamente marcadas llamadas líneas de cemento, compuestas principalmente por sustancia básica calcificada y una cantidad escasa de fibras de colágeno. En la superficie externa del hueso cortical, inmediatamente por debajo del periosteo y sobre su superficie interna, por debajo del endosteo, se encuentran las laminillas circunferenciales externas e internas. Son similares a los sistemas intersticiales, pero ocupan zonas limitantes del hueso. Su origen se debe a la actividad osteogénica del periosteo y endosteo.

En el hueso compacto se distinguen dos tipos de conductos que contienen vasos y nervios para nutrir a los osteocitos. Los

canales de Havers son longitudinales (con un diámetro de 20 a 40 μm), contienen uno o dos vasos sanguíneos y pasan por el centro de los sistemas haversianos y nutren a los osteocitos de la osteona. Los conductos de Volkmann son canales transversales u oblicuos comunicando los canales haversianos entre sí y también con la cavidad medular. Los vasos sanguíneos comunican desde el endosteo, y en menor medida desde el periosteo, con los sistemas haversianos a través de los canales de Volkmann.

El hueso trabecular es el otro tipo histológico de hueso y está constituido por una red delgada de trabéculas (a). Aporta una cuarta parte de la masa esquelética total, pero dos tercios de su superficie. La principal función del hueso trabecular es metabólica. También tiene laminillas con lagunas ocupadas por osteocitos. La diferencia reside en que, al ser delgadas las trabéculas óseas, los vasos no penetran en ellas y no hay verdaderos sistemas de Havers. Los osteocitos se nutren de los vasos próximos del conjuntivo hematopoyético a través de canalículos.

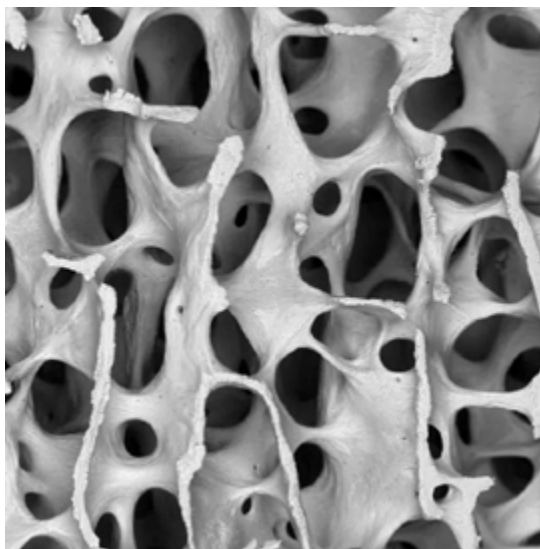


Figura 1.2. Estructura del hueso esponjoso (Boyde 2009)

1.2. Clasificación de los huesos en función de su anatomía

Después de la distinción anterior, se puede realizar una segunda clasificación de los huesos en función de su forma (). En la mayoría de los vertebrados se distinguen tres tipos de hueso:

- *Huesos largos*: Tienen ambos extremos, denominados epífisis, con formas variables y una zona central, diáfisis, de forma cilíndrica. La transición entre las dos se denomina metáfisis y es de forma cónica. Las epífisis están constituidas por una fina capa de hueso cortical, siendo el interior hueso trabecular con médula ósea roja. La diáfisis consiste en una gruesa capa de hueso cortical en cuyo interior hay inicialmente hueso esponjoso que desaparece con la remodelación, durante el desarrollo del hueso, quedando tejido adiposo que constituye la médula amarilla o tuétano del hueso. Un ejemplo típico: los huesos principales de las extremidades como el fémur.
- *Huesos planos*: Formados por dos finas capas de hueso compacto entre las que se encuentra una capa de hueso esponjoso en una estructura tipo sandwich. Se caracterizan por la ausencia de epífisis o de diáfisis. Ejemplos de huesos planos: costillas, cráneo, esternón y escápula.
- *Huesos cortos y huesos irregulares*: La capa externa o cortical es de hueso compacto que rodea una zona central compuesta por hueso trabecular o esponjoso en una estructura similar a la epífisis en los huesos largos. Ejemplos de huesos cortos: huesos del tarso y carpo. Ejemplos de huesos irregulares: vértebras y huesos de la cara.

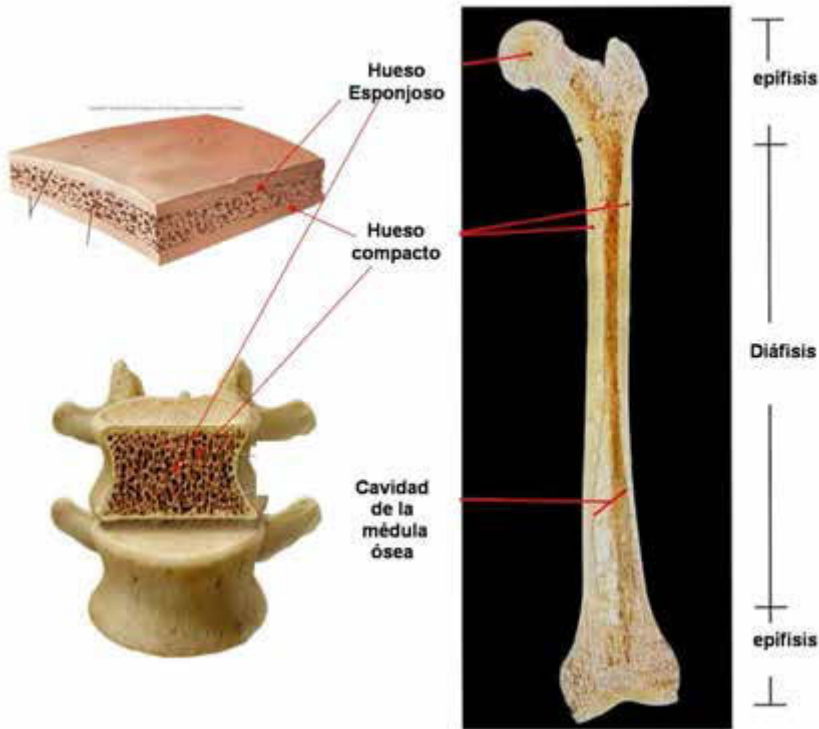


Figura1.3. Diferentes tipos de hueso y su estructura interna.

Arriba Izquierda: Estructura interna de un hueso plano mostrando la estructura en sandwich. Abajo Izquierda: Estructura interna de una vértebra mostrando el interior esponjoso rodeado de hueso compacto.

Derecha: Estructura del fémur mostrando las distintas partes, así como su estructura interna. Imagen derecha (Darling 2008)

1.3. Clasificación del hueso en función de su calidad

También cabe considerar una clasificación respecto a la calidad del hueso del paciente que tenga en consideración el grosor del hueso cortical y su dureza, así como la profundidad hasta la que se debe fresar.

Existen múltiples clasificaciones en cuanto a la calidad y la cantidad de hueso remanente en zonas edéntulas de maxilar y mandíbula. La más utilizada es la clasificación de Lekholm y Zarb de 1985.

Clase 1: El hueso se compone casi exclusivamente de hueso compacto homogéneo.

Clase 2: El hueso compacto ancho rodea el hueso esponjoso denso.

Clase 3: La cortical delgada rodea el hueso esponjoso denso.

Clase 4: La cortical delgada rodea al hueso esponjoso poco denso.

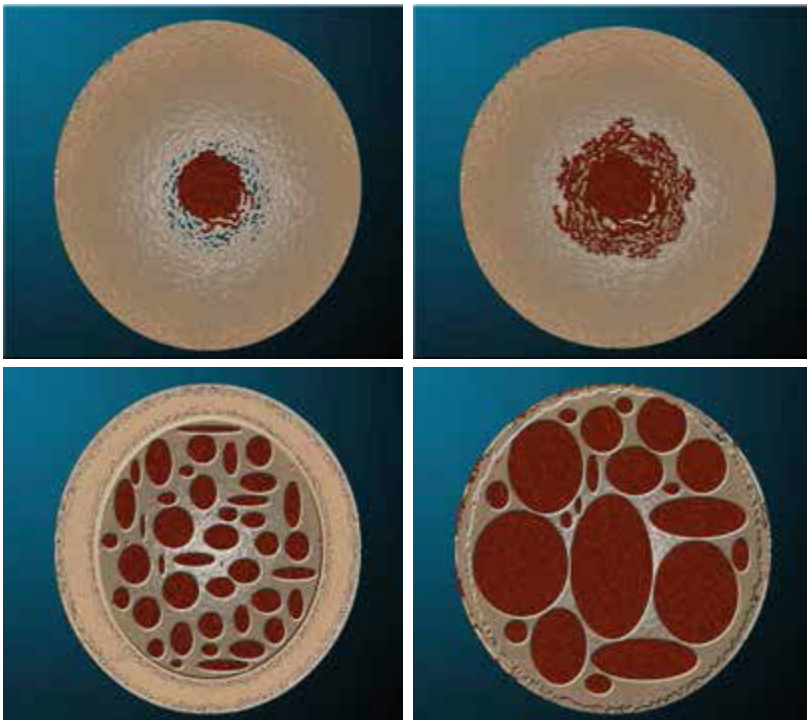


Figura 1.4. Clases de hueso, tipo 1 con mayor grado de hueso cortical a hueso tipo 4 de menos cantidad de hueso cortical

1.4. Histología del hueso

El hueso es una estructura compleja a nivel microscópico. Las células se encuentran en una matriz ósea. Dicha matriz está compuesta por un componente orgánico en el cual se encuentra embebida la fase mineral formada por cristales de apatita. Las proporciones de las distintas fases pueden variar apreciablemente de un hueso a otro. La combinación de ambas fases es la que brinda al hueso sus especiales propiedades mecánicas de dureza y elasticidad en una estructura relativamente ligera.

- **Matriz orgánica**

La matriz orgánica constituye el 35% en peso del hueso y consiste principalmente en un 90% de fibras de colágeno y otras proteínas no-colagénicas. El colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo. Tal como se observa en la Figura 1.5 las fibras de colágeno se componen de sub-unidades denominadas tropocolágeno de 300 nm de longitud y 1,5 nm en diámetro. A su vez, el tropocolágeno está formado por tres hélices levóginas de polipéptidos. La composición de estas hélices es una secuencia con la fórmula Glicina-X-Y, donde X e Y son principalmente prolina e hidroxiprolina respectivamente (Lekholm 1985). El tropocolágeno se ensambla según un patrón organizado en el interior de la matriz orgánica y regula los sitios de nucleación de la fase mineral del hueso tal como refleja la imagen.

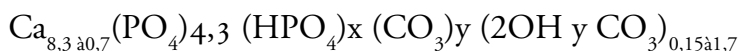
Las proteínas no-colagénicas tienen un papel muy importante en la remodelación ósea, en la osteogénesis e incluyen: factores de crecimiento, citoquinas, osteonectina, osteopontina, osteocalcina, sialoproteína, ácido hialurónico, trombospontina, proteoglicanos, fosfolípidos y fosfoproteínas. En la Tabla 1.1: Proteínas y factores que regulan el metabolismo celular óseo (Olstz 2007, Jee 2001) se describe la principal función de algunas de ellas.

**Tabla 1.1: Proteínas y factores que regulan el metabolismo celular óseo
(Olstz 2007, Jee 2001)**

Proteína/Factor	Función
Osteopontina	Unión celular, regulación de la mineralización
Sialoproteína	Unión celular, iniciación de la mineralización
Osteonectina	Unión al Ca, interacción fase mineral-colágeno, regulación de la forma de la célula, regulación de la migración celular
Tetranectina	Regulación de la deposición mineral
Trombospondina	Modulación del metabolismo celular, unión al colágeno
Osteopontina	Unión celular, regulación de la mineralización
Sialoproteína	Unión celular, iniciación de la mineralización
Osteonectina	Unión al Ca, interacción fase mineral-colágeno, regulación de la forma de la célula, regulación de la migración celular
Tetranectina	Regulación de la deposición mineral
Trombospondina	Modulación del metabolismo celular, unión al colágeno
Osteocalcina	Regulación de la maduración mineral
Fibromodulina	Interactúa con el colágeno del tipo I y II, unión a factores de crecimiento
Osteoglicanos	Unión a TGF- β
Trombomodulina	Interactúa con el colágeno del tipo I y II, unión a factores de crecimiento
Fibrilina	Anclaje de fibras de elastina
Vitronectina	Adhesión celular
Tenacina	Diferenciación temprana de la mesénquima
Fibronectina	Interacción matriz célula
Prostaglandina	Reabsorción
TGF- α y β	Diferenciación y síntesis de proteínas
BMP 2-7	Diferenciación y Maduración
Calcitonina	Formación y reabsorción
Vitamina A	Diferenciación
Vitamina D	Diferenciación, reabsorción, síntesis de proteínas
Albúmina	Trasporte de proteínas, inhibición del crecimiento de la apatita

• ***Matriz inorgánica***

La fase mineral está constituida principalmente por cristales de apatita deficiente en calcio carbonatada integrados en la matriz de fibras de colágeno del hueso. Los cristales de apatita tienen forma de placa, con un tamaño que varía entre 30-50 nm de longitud por 15-30 nm de ancho (Lekholm 1985). La composición química de la apatita puede ser representada aproximadamente por la siguiente fórmula:



donde $x+y=1,7$ y $\pm$ representa una vacante. La cantidad de $(\text{HPO}_4)^{2-}$ y CO_3^{2-} puede variar considerablemente. Sin embargo, la suma de iones divalentes es constante en la mayoría de los tejidos óseos. Al ser su composición no estequiométrica incorpora en su estructura iones de Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- o F^- . La composición de la apatita puede variar de un tejido calcificado a otro y según la edad del individuo. La relación Ca/P varía entre 1,54 y 1,73 (Termine 2005). También muestra gran afinidad por metales pesados y ciertos contaminantes radioactivos.

La apatita biológica tiene dominios cristalinos muy pequeños presentando anchos picos en difracción de rayos-X en comparación con la hidroxiapatita estequiométrica. El tamaño pequeño de los cristales y/o la falta de estequiometría confiere a las apatitas biológicas la solubilidad necesaria para su reabsorción por parte de los osteoclastos, en comparación con las hidroxiapatitas estequiométricas cuya reabsorción en condiciones fisiológicas es muy lenta.

La matriz ósea es la responsable de las propiedades biomecánicas del hueso. Las fibras colágenas le proporcionan flexibili-

dad y resistencia a la tensión mientras que las sales minerales le confieren dureza, rigidez y resistencia a la compresión. Así, si el hueso se descalcifica conserva su forma original volviéndose tan flexible que puede ser doblado como una pieza de caucho. Si se extrae el componente orgánico del hueso, el esqueleto mineralizado conservará su forma original y cierta resistencia mecánica en compresión, pero se volverá muy frágil fracturándose con facilidad.

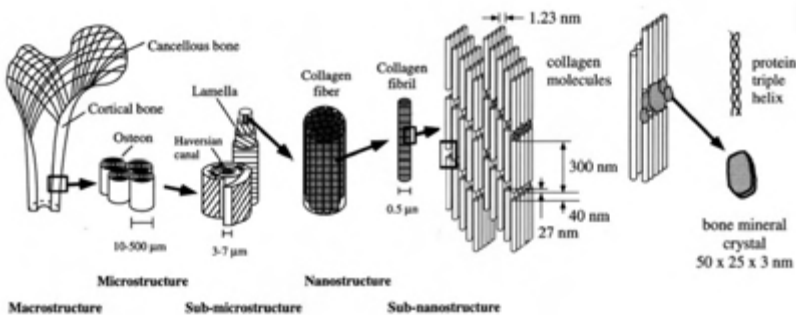


Figura 1.5. Estructura jerárquica del hueso desde la macroestructura del hueso compacto hasta la microestructura de las fibras de colágeno y cristales de apatita. A pesar que la macroestructura del hueso esponjoso difiere, la estructura de las fibras de colágeno es similar (Elliot 1994)

En general, el tejido óseo tiene la capacidad de regenerarse y restablecer la continuidad de una zona dañada, sin presencia de una cicatriz de tejido fibroso a diferencia de otros tejidos. El tejido óseo está sujeto a una continua evolución, siendo reestructurado considerablemente por las células que conforman el tejido óseo para satisfacer adecuadamente las funciones de soporte específicas de dicha zona si es necesario. Los principales tipos de células que conforman el tejido óseo son los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. En la Figura 1.6 se puede observar la procedencia y evolución de las distintas líneas celulares presentes en el hueso.

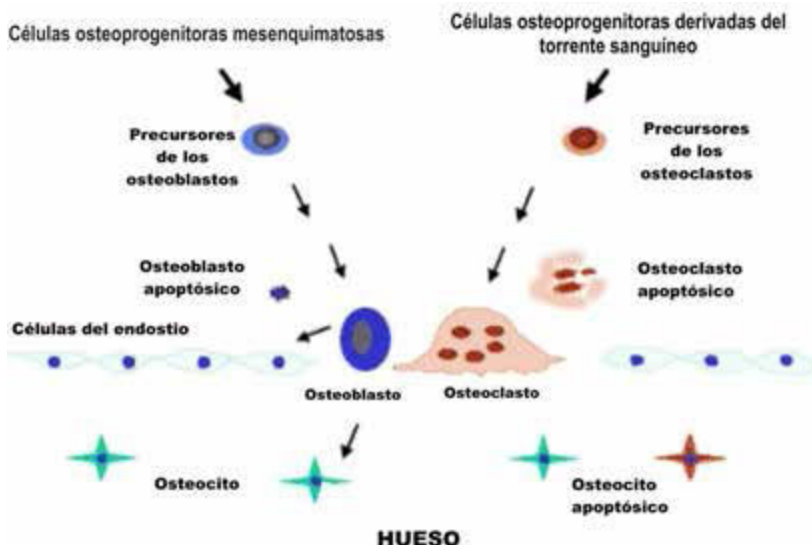


Figura 1.6. Procedencia de las distintas líneas celulares presentes en el hueso y descripción de su proceso de evolución (Rho 1998)

Osteoblastos: son las células responsables de la síntesis de los componentes de la matriz ósea, así como de distintos factores autocrinos y paracrinos. Los osteoblastos se encuentran en las superficies óseas (endosteo y periosteo) y en las áreas de crecimiento, remodelación o desarrollo del hueso. Los osteoblastos derivan de células progenitoras de origen mesenquimal (MSC) que también pueden dar lugar a fibroblastos, condrocitos, mio-blastos y adipocitos.

Las células osteoblásticas producen colágeno de tipo I, osteocalcina y sialoproteína, además de proteínas constitutivas de la matriz extracelular ósea, siendo sensibles a los efectos de las hormonas paratiroides (PTH) y prostaglandinas, pero no para la calcitonina.

Se hallan en contacto directo con las superficies óseas en crecimiento formando grupos compactos de una sola capa de espesor. Morfológicamente son células grandes con forma redonda a poligonal, citoplasma basófilo y ricas en una isoenzima específica de la fosfatasa alcalina. De manera característica, el núcleo de estas células se sitúa en el extremo opuesto a la superficie ósea sobre la que asientan. Su alta capacidad de síntesis proteica se observa por la presencia de un retículo endoplasmático bien desarrollado, uniforme y granular, característico de las células que sintetizan proteínas.

Los osteoblastos pasan sucesivamente por tres estados funcionales:

- Proliferación celular y síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, que en conjunto se denomina osteoide.
- Maduración de la matriz ósea (cambios en la composición y organización de la matriz que la hacen competente para ser mineralizada).
- Depósito de mineral: esta fase supone la mineralización del osteoide. Para ello, se van a emplear los iones de calcio almacenados en los osteoblastos.

Cuando cesa la neoformación ósea, los osteoblastos pueden quedar englobados en la matriz osteoide, pasando a convertirse en osteocitos, adquiriendo una morfología estrellada. O bien permanecer en las superficies óseas, una vez finalizan la síntesis de matriz. En este caso adquieren una morfología aplanada, pasando a ser osteoblastos inactivos o células del revestimiento (células del endostio o “lining cells”). Estas células, a través de la producción de factores locales, parecen desarrollar un importante papel en el control del remodelado óseo (Figura 1.7).

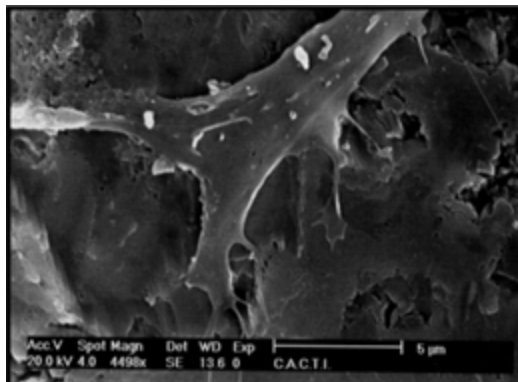


Figura 1.7. Osteoblasto en una superficie de titanio con gran actividad dorsal

Osteocitos: son las células principales del hueso completamente formado, residen en las lagunas situadas en la matriz ósea calcificada. Presentan un aspecto fusiforme y se hallan en contacto entre sí y con las células de la superficie (células de revestimiento, osteoblastos) mediante finas prolongaciones tubulares de su citoplasma que recorren la matriz ósea en diversas direcciones. A través de estas uniones comunicantes o de intersticio se produce el paso directo de iones inorgánicos y pequeñas moléculas hidrosolubles (aminoácidos, azúcares, nucleótidos y vitaminas) de una célula a otra célula, posibilitando la comunicación química y eléctrica.

Estas células se caracterizan por tener una relación núcleo/citoplasma mucho mayor que los osteoblastos, es decir, contienen menos orgánulos que los osteoblastos. Son células con una menor actividad metabólica en la síntesis de proteínas, pero no son células inactivas. Presentan una población estable. Están orientados uniformemente en el hueso con respecto a los ejes longitudinal y radial de las laminillas que lo conforman. No se dividen y tienen un papel muy importante en la preservación de la matriz ósea y en la regulación del remodelado óseo en respuesta a las señales mecánicas. Se cree que los osteocitos son capaces de de-

tecar las microlesiones (daño por fatiga) en la estructura ósea y de desencadenar un ciclo de remodelado que reemplaza el hueso dañado por hueso nuevo mecánicamente más competente.

Osteoclastos: son las células encargadas de la resorción ósea. Son células móviles, redondeadas, multinucleadas (hasta 20 núcleos) y con un citoplasma acidófilo. Debido a su gran especialización han perdido su capacidad de división. Al igual que los osteoblastos, los osteoclastos activos muestran una evidente polaridad, en la que los núcleos se sitúan en la superficie externa de la célula de perfil liso, mientras que la membrana celular en contacto con el hueso muestra una estructura plegada, denominada borde en cepillo o rizado, con un anillo de sellado que circunda toda el área de contacto del osteoclasto con la superficie ósea.

Estas células se observan adosadas a la superficie de reabsorción ósea en unas cavidades poco profundas, llamadas lagunas de Howship o bahías de reabsorción, que se producen por la degradación del hueso por parte de los osteoclastos presentes en las lagunas adyacentes. Colaboran en la reabsorción ósea y poseen los mecanismos necesarios para la destrucción ósea mediante la disolución del hueso calcificado bajando localmente el pH mediante la producción de protones. El pH bajo incrementa la disolución de los cristales de apatita. Una vez eliminada la fase mineral, la fase orgánica es digerida. Además, en el proceso de degradación del tejido óseo, los osteoclastos son capaces de fagocitar los restos de osteocitos, colágeno y mineral.

Los osteoclastos se derivan de células pluripotenciales de la médula ósea, las cuales son precursoras hematopoyéticas que también dan origen a los monocitos y macrófagos. La capacidad de reabsorción ósea y la expresión de ciertos marcadores superficiales celulares (receptor de la calcitonina...), así como la síntesis de la enzima fosfatasa ácida, son las principales características que los diferencian de los macrófagos.

1.5. Propiedades mecánicas del hueso

Dada la amplia gama de movimientos del cuerpo, los huesos pueden estar sometidos a diversos tipos de fuerza, ya sea de compresión, tracción o cizalladura. El hueso cortical es el responsable de resistir la mayor parte de la carga a la que se ven sometidos los huesos, y trabaja tanto a compresión, a tracción como a cizalladura. El hueso trabecular, que tiene entre otras características la de proporcionar ligereza a los huesos sin detrimento de su solidez, trabaja fundamentalmente a compresión.

Así, las propiedades mecánicas del hueso han sido objeto de numerosos estudios. Los huesos pueden ser analizados de distintas formas, por ejemplo, analizando el hueso en su totalidad o analizando sus componentes macroscópicos, es decir el hueso cortical y el hueso trabecular. Debido a su tamaño, ciertos huesos sólo se pueden analizar en su totalidad mientras que en otros casos como el del fémur se pueden analizar también sus componentes por separado. Los huesos han sido analizados mediante ensayos tradicionales de sus propiedades mecánicas: compresión y tensión uniaxial, flexión en tres o cuatro puntos. También han sido analizados mediante técnicas de ultrasonidos y mediante micro o nanoindentaciones.

Factores que influyen en las propiedades mecánicas del hueso son la localización concreta del hueso, la edad del especimen o si éste sufría algún tipo de enfermedad. Los valores registrados en los ensayos mecánicos vienen influidos por las condiciones experimentales, tales como temperatura, grado de humedad o si ha sido congelado para su conservación entre otras. En la Tabla 1.2 se muestran valores indicativos encontrados en la literatura (Oursler 2003).

Las propiedades mecánicas de los huesos, formados fundamentalmente por tejido cortical, dependen de la dirección de aplicación de la carga. Los huesos largos son materiales ortotrópicos. En el plano transversal al eje longitudinal las propiedades elásticas son inferiores que, en el eje longitudinal, dirección paralela al eje de las osteonas. La resistencia es mayor cuando la fuerza se aplica de manera vertical al eje del longitudinal, mientras que cuando la fuerza actúa de forma oblicua el hueso se fractura con mayor rapidez.

En los huesos constituidos por tejido esponjoso, la resistencia es mayor cuando la fuerza se aplica en la dirección principal de las trabéculas óseas. Los valores de la resistencia y del módulo de elasticidad dependen también en gran medida de la densidad aparente del mismo, que puede oscilar entre 0,1 y 1 g/cm³. La medida de las propiedades mecánicas del hueso trabecular es más compleja que en el caso del hueso cortical, debido al pequeño tamaño de las trabéculas y a la poca cantidad presente en ciertos huesos.

Tabla 1.2. Propiedades mecánicas del hueso (Oursler 2003)

Tipo de Carga		Resistencia Máxima (MPa)	Módulo de Young (GPa)
Hueso Cortical			
Compresión	Longitudinal	131-224	17-20
	Transversal	106-133	6-13
Tracción	Longitudinal	79-151	17-20
	Transversal	51-56	6-13
Torsión		53-80	3,3
Hueso Trabecular			
Compresión		3-20	0,2-5
Tracción		1,5-5,0	0,1-3
Torsión		6,6	-

En general, el hueso es un material viscoelástico, es decir, que sus propiedades mecánicas son dependientes de la velocidad de aplicación de la carga. Este comportamiento se evidencia en la dependencia del módulo elástico de la velocidad de deformación, observándose un comportamiento más rígido y resistente en el hueso a medida que la velocidad de deformación es mayor.

El comportamiento a fatiga de los huesos también ha sido objeto de estudio y algunos resultados sugieren que la vida a fatiga depende en gran medida de la amplitud de la deformación, y que en la actividad normal el hueso acumula daño por fatiga constantemente. Es por este motivo que en el organismo se produce un proceso de remodelación ósea para mantener la integridad del sistema esquelético (Oursler 2003, Proubasta 1997).

1.6. Diferencias entre hueso mandibular y maxilar

Diferencias significativas se encuentran en la densidad mineral ósea. La densidad mineral media de la mandíbula es de 1.11 g/cm^3 que corresponde a dos veces mayor que el maxilar anterior (0.55 g/cm^3). Ambas densidades fueron significativamente mayores que la densidad mineral ósea de la parte posterior del maxilar (0.31 g/cm^3); incluyendo la parte dura del paladar (0.45 g/cm^3).

Las diferencias en la densidad mineral ósea en los diferentes lugares de la mandíbula y el maxilar influyen en la velocidad de osteointegración en las diferentes zonas. El maxilar posterior presenta la menor densidad mineral ósea y en ciertas circunstancias el aumento de volumen óseo o la utilización de la regeneración ósea guiada pueden ser aconsejables para mejorar la velocidad de osteointegración (Devlin 1998).

Respecto al espesor de hueso entre los huesos de mandíbula y maxilar no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la zona anterior. Sin embargo, hay diferencias significativas en la zona posterior. El hueso cortical en el maxilar, en las zonas mesial y distal de los caninos fue el más grueso mientras que el espesor en la mandíbula mostró un aumento gradual de anterior a posterior (Lim 2009).

1.7. Remodelación y reparación ósea

1.7.1. Remodelación ósea

La complejidad de la estructura ósea influye en el tipo de mecanismos que se ponen en marcha cuando el hueso sufre daño. Así, los procesos de reparación y regeneración ósea dependerán si el daño se ha producido en el hueso trabecular o en el hueso cortical, si se ha producido en un hueso corto o un hueso largo, así como de la gravedad del daño.

El remodelado óseo es el proceso continuo por el cual la matriz ósea lamelar vieja es reemplazada por una nueva matriz, con un pequeño o ningún cambio neto en la cantidad de masa ósea o en la forma del hueso.

El remodelado óseo cumple dos funciones principales: la renovación del esqueleto de forma continua y los procesos de homeostasis. Los procesos de renovación tienen como principal objetivo evitar la pérdida de propiedades mecánicas ya sea bien por efecto del desgaste y de la fatiga, reparando principalmente las microfracturas que se producen en el día a día, así como de los procesos de adaptación de la estructura ósea a nuevas cargas, según la ley de Wolff (Ontañón 2000). De forma general, el 8 % del tejido óseo es renovado anualmente en los adultos. Los

procesos de homeostasis mineral responden a la función del esqueleto de reservorio de iones (Ca, P entre otros), por lo que el hueso es reabsorbido o creado en función de las necesidades de iones del organismo.

El remodelado óseo se lleva a cabo por la acción concertada de grupos de células óseas, llamadas unidades de remodelado óseo (*Bone Remodelling Units*: BRUs) o unidades multicelulares básicas (*Basic Multicellular Units*: BMUs), situadas en las superficies del hueso. El tejido óseo neoformado después de cada acción es llamado unidad estructural ósea (*Bone Structural Unit*: BSU).

La sustitución ósea ocurre de forma continua, pero no afecta a la estructura ósea debido a que el remodelado óseo se lleva a cabo mediante la acción sucesiva (acoplamiento) de osteoclastos y osteoblastos sobre una misma superficie ósea. Cada ciclo de remodelado consta de cuatro fases: activación, reabsorción, inversión y formación, tal como queda reflejado esquemáticamente en la figura 1.8.

- La fase de *activación* implica el reclutamiento de precursores de osteoclastos, retracción de células óseas del revestimiento (*lining cells*) y fusión de células precursoras para la formación de osteoclastos maduros. La activación de los osteoclastos se cree que está influenciada por las células del revestimiento óseo o «*lining cells*» (células de linaje osteoblástico), que estimuladas por factores relacionados con la reabsorción digieren una fina capa de matriz no mineralizada presente en las superficies óseas permitiendo el acceso a los osteoclastos. Los factores concretos que determinan la localización del remodelado en una zona determinada no son conocidos, por ejemplo, en los procesos de homeostasis. Sin embargo, la presencia de cambios en las propiedades mecánicas se cree

que produce señales locales, bien sea a través de liberación de productos de la matriz ósea o a través de la comunicación con los osteocitos.

- En la fase de *reabsorción*, un grupo de osteoclastos se diferencia a partir de sus precursores. Las células osteoclásticas se unen a la superficie del hueso a través de las integrinas creando una zona sellada, donde al acidificar el pH se disuelve primero la fase mineral y posteriormente producen enzimas que digieren la matriz orgánica y erosiona la superficie ósea dando lugar a las lagunas de Howship, que se visualizan como sacabocados. Una vez finalizada la reabsorción, los osteoclastos son eliminados por apoptosis.
- La fase de *inversión* es un período de aparente inactividad. Células liberadas de la matriz ósea (osteocitos) o células mononucleares alisan la superficie de resorción y la recubren con una sustancia cementante, pobre en colágeno y menos mineralizada que el hueso, pero con una relación Ca/P mayor que la apatita que sirve como zona de cohesión entre el hueso viejo y el nuevo.
- La fase de *formación*, un grupo de osteoblastos se diferencia a partir de sus precursores y rellena con matriz ósea. Este proceso consta de dos partes o estadios. Primeramente, se produce la secreción de elementos que conforman el tejido osteoide, como colágeno tipo I, y en menor proporción proteoglicanos, carbohidratos, lípidos y proteínas no colagénicas como la BGP, osteocalcina y osteonectina. Esta capa se denomina ribete de osteoide y tiene un espesor aproximado de 10 μm . Posteriormente, se producen cambios físicoquímicos en la misma que la preparan para la mineralización. Una vez finalizada esta fase, los osteoblastos cambian su morfología allanándose y transformándose en las células de revestimiento.

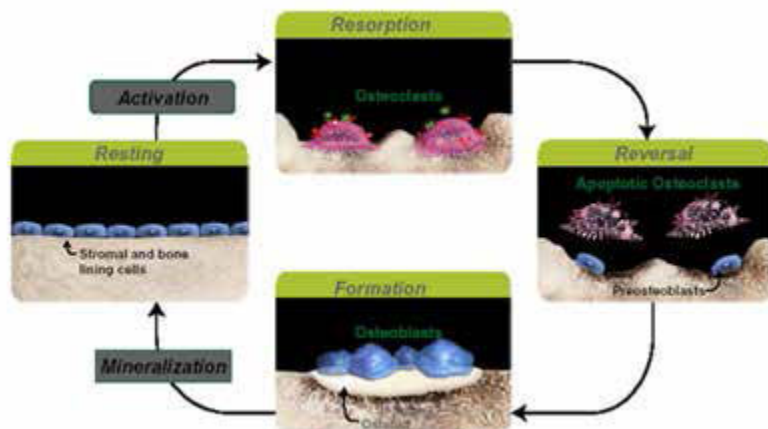


Figura 1.8. Esquema de la remodelación con la presencia de las distintas fases: Activación, reabsorción, inversión y formación

1.7.2. Reparación de una fractura ósea

El caso de una fractura ósea puede ser similar al caso de la colocación de un implante, aunque hay autores que divergen sobre este punto. Algunos aducen que la presencia de un implante influye la composición de los factores de crecimiento locales. Un aspecto que diferencia los procesos de remodelación ósea de los procesos de fractura es la discontinuidad en el tejido óseo en el lugar de la fractura, esta discontinuidad también estará presente en el caso de un implante. En ambos casos, los vasos sanguíneos son dañados y se produce una hemorragia. La curación en estos casos es un proceso muy complejo que incluye una multitud de eventos celulares y extracelulares. El proceso de curación se ve influenciado como se ha comentado antes, por el tipo de hueso (cortical o trabecular), la localización de la fractura o del implante, el grado de daño infligido, el grado de fijación, la edad. En los mamíferos la reconstitución completa del estado pre-dañado es un hecho único para el caso del hueso,

ya que el resto de tejidos se curan siempre dejando una cicatriz como señal (Robling 2006).

Como se ha mencionado previamente los vasos sanguíneos se dañan en una fractura. Esta es la primera fase de la reparación. La hemorragia o hemostasis que se produce, resulta en la formación de un coágulo de sangre o hematoma, formado principalmente por fibrina. El coágulo por lo general permanece sólo unos cuantos días, pero puede llegar hasta las dos semanas. Junto a la formación del coágulo se producen también otros dos fenómenos. En el lugar del hematoma, primero tiene lugar una vasoconstricción de los vasos dañados limitando la cantidad de sangre que llega al lugar de la fractura. Posteriormente, se produce una retracción del coágulo de fibrina, ejercida por la activación de las plaquetas presentes en el hematoma. Esto provoca la condensación del tapón hemostático y reduce el tamaño del hematoma en el lugar de la fractura.

En presencia de un implante hay tres factores que pueden ser de vital importancia. Primero, la interacción biológica que se produce con la superficie del implante a través de las proteínas y otras macromoléculas que son las primeras en llegar a la superficie del implante. El grado o la calidad de la interacción de las proteínas con la superficie del implante condicionará el comportamiento celular debido a que las células interactúan a través de dicha capa de proteínas con la superficie del implante. Segundo, la degradación de las plaquetas tiene como consecuencia la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que estimulan la regeneración de la fractura. En tercer lugar, la topografía y rugosidad de los implantes se ha demostrado que influyen en el número y grado de activación de las plaquetas, así como en la aglomeración de glóbulos rojos.

La necrosis celular que tiene lugar en los alrededores de la fractura y del hematoma es consecuencia de la vasoconstricción. Es un proceso celular complejo con múltiples factores de señalización, mitógenos, etc. y es el paso previo a la eliminación del coágulo por parte de los leucocitos. Al mismo tiempo la circulación sanguínea se distribuye hacia los vasos sanguíneos no dañados y se produce una remodelación del conjunto de vasos sanguíneos en la zona afectada. Inicialmente, el tipo de leucocitos más numeroso presente en la zona afectada son los neutrófilos, posteriormente son desplazados por los macrófagos. El coágulo y el tejido necrosado son eliminados mediante procesos de fagocitosis tanto extracelulares como intracelulares. El hecho de que los macrófagos puedan llegar a la superficie de los implantes puede tener gran importancia en el tipo de interacción que se desarrolla en la superficie del implante (Davis 2000).

El siguiente paso es la formación de un tejido granuloso, que debe su apariencia principalmente a la gran cantidad de vasos sanguíneos que se forman en la zona y dura unas tres semanas. Los macrófagos presentes en la zona del coágulo, los metabolitos y otras sustancias de degradación son eliminadas de la zona a través de los vasos neoformados. La demanda de oxígeno en la zona central del hematoma supera en estos casos el suministro, debido a que esta zona todavía está pobremente irrigada. Este hecho provoca el aumento de lactato en la zona, que junto a los ácidos y las enzimas lisosomales liberadas durante la fagocitosis de las células necrosadas, actúan como señal quimiotáctica para las células endoteliales y mesenquimales, favoreciendo los procesos de angiogénesis.

La angiogénesis se inicia predominantemente en las venulas postcapilares. Las células endoteliales degradan la membrana basal, migran y proliferan formando capilares vacíos. Estos nuevos vasos son formados en la dirección del gradiente que-

motáctico, aunque ello no implica que se puedan ir cerrando entre ellos a medida que se forman. Los fibroblastos presentes en la zona producen la matriz reticular que provee el soporte mecánico al nuevo sistema vascular que se desarrolla en la zona. La población de macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y células pluripotenciales hace que el hematoma inicial desaparezca formándose un tejido fibroso vascularizado necesario para que la formación de hueso pueda tener lugar.

Las células con potencial osteogénico son reclutadas y migran una vez formado el tejido fibroso. Este proceso se conoce como osteoconducción. Este hecho es muy importante ya que la migración de células conlleva la contracción de la herida y de la matriz extracelular debido a la fuerza que ejercen las propias células durante su desplazamiento. Dicha matriz está unida también a la superficie del implante. En el caso de que ésta se despegara de la superficie del implante, podría comprometer el proceso de curación (Thomsen 1991). Las características superficiales del implante han mostrado influenciar la fuerza con que la matriz de fibrina se adhiere, favoreciendo en ciertos casos una mejor osteointegración (Osborn 1980, Thomas 1987, Wennenberg 1997). Una superficie rugosa ha mostrado favorecer dicha fuerza de adhesión, ciertos autores especulan que simula al entorno que dejan los osteoclastos después de resorber la matriz ósea.

La formación de hueso, no pasa sólo por el reclutamiento de células con potencial osteogénico, sino también por la diferenciación de éstas en células maduras que segreguen la matriz ósea. Este proceso se realiza en etapas sucesivas partiendo desde la superficie de hueso viejo. Las células constituyen un frente de avance hacia la superficie sólida, sea del hueso viejo o del implante, se diferencian y empiezan a sintetizar matriz extracelular. Estas células diferenciadas sintetizan la matriz ósea y dejan de migrar formando lo que se llama un nódulo de mineralización. Una

nueva población de células inmaduras con potencial osteogénico comienza el ciclo de migración y avance, diferenciación y síntesis de matriz ósea. Así sucesivamente hasta llegar a la superficie sólida. Las células diferenciadas o bien se desplazan hacia la superficie debido a la deposición de la matriz ósea o bien quedan atrapadas en la misma convirtiéndose en osteocitos.

Finalmente, se inicia el proceso de mineralización a partir de las proteínas adsorbidas en la superficie sólida (hueso viejo o implante), el cual es continuado por el crecimiento de cristales de fosfato de calcio, y el ensamble de las capas de matriz colagino-sa con las mineralizadas dando como resultado el hueso nuevo. En la Figura 1.9 puede observarse una histología de tejido óseo en un implante dental.



Figura 1.9. Implante dental con formación de tejido óseo

1.7.3. Consolidación ósea

Existen tres tipos de consolidación ósea:

1. *Reparación ósea primaria*: que no tiene formación de callo óseo. Se logra con fijación rígida interna, ya que con este tipo de fijación el proceso normal de la reparación se acorta

en una etapa, cuando las fracturas quedan completamente fijas y bien adaptadas.

2. *Reparación ósea secundaria*: Hay formación de callo óseo. Es la reparación clásica, la que se realiza fisiológicamente cuando un hueso se fractura y sólo lo colocamos en posición con medios ortopédicos, sin fijación rígida. Por ejemplo, en un tratamiento ortopédico en la mandíbula, donde no se actúa internamente en el foco, sino que se adapta por vía externa con arcos que no dejan completamente inmóvil y fija la fractura.

3. *Reparación ósea por distracción*: Se logra con técnicas quirúrgicas en que se produce una distracción ósea, es decir, estirar un hueso, mediante una fractura quirúrgica, sin comprometer el periostio. Se colocan unos tutores externos y de manera sistemática se van rotando los tornillos 1mm diario aproximadamente y así se va logrando la distracción del hueso y una nueva reparación ósea, cuyo objetivo es el alargamiento del hueso. Esta técnica está diseñada para tratar malformaciones, anomalías, como son las microsomias faciales.

- *Los requisitos para lograr la reparación ósea primaria son:*

- una buena reducción anatómica
- una mínima movilidad
- un gran aporte vascular inmediato.

- La reparación ósea secundaria o clásica tiene las siguientes fases:

- 1ª etapa: de inflamación, hemorragia
- 2ª etapa: proliferativa

3ª etapa: de formación del callo fibroso

4ª etapa: formación del callo óseo

5ª etapa: de remodelación ósea

1ª etapa: organización del hematoma

Se produce entre las 24 a 48 horas. Se produce la fractura, se rompen los vasos sanguíneos, hay hemorragia y formación de un hematoma en el foco de fractura.

Características:

- Hemorragia
- Hematoma
- Inflamación aséptica, no hay gérmenes cuando no hay comunicación con el exterior
- Mortificación ósea en los extremos de los fracturados

Cuando se produce una fractura, en esta primera fase, al producirse la ruptura de los vasos y al tener desprendimiento de sangre, que lleva a producir un hematoma, provocará una disminución de la presión parcial de oxígeno y con esto va a subir la presión parcial del CO_2 y como consecuencia, va a disminuir el pH. Al subir el CO_2 y tener un pH bajo se activan los procesos y las alarmas para que desde la zona del periostio migren las células osteogénicas a reparar la zona fracturada. Luego viene la etapa proliferativa.

2ª etapa: proliferativa

Se produce después de las 48 horas y se caracteriza por la gran migración de células osteogénicas. Se inicia el proceso de fagocitosis que va a eliminar los restos tisulares óseos y eritrocitos.

tos que habían quedado producto de la fractura, de la necrosis superficial. Llegan neutrófilos, llegan macrófagos y empieza el proceso de reparación, porque además las células osteogénicas con los fibroblastos y osteocitos que vienen del periosteo y el endosteo, van a iniciar este proceso.

3ª etapa: formación de un precallo fibroso o callo óseo provisional

Después de la 2ª o 3ª semana de provocada la fractura, vamos a tener la formación de un precallo o callo provisional (a final de la 2ª - 3ª).

Esta etapa, si se utiliza la fijación rígida, **no** se forma porque hay una conexión directa de los elementos vasculares cuando hemos podido reducir y estabilizar con una mínima movilidad.

Esta etapa se caracteriza por:

- Las células del periosteo (osteógenas) forman tejido óseo no laminar (desordenado) en el foco de la fractura
- Se produce la formación de un callo interno
- Disminuye la inflamación

Como se están produciendo procesos reparativos de los vasos, de las vías vasculares, habrá mayor irrigación, mayor oxigenación y por lo tanto el pH aumenta, disminuyendo así la inflamación, ya que una de las características de la inflamación es el pH bajo. Es decir, el pH comienza de nuevo a estabilizarse, porque estas células óseas (osteogénicas) empiezan a formar las laminillas, se empieza a reparar el tejido esponjoso y los vasos sanguíneos que estaban rotos, interrumpidos se empiezan a unir y se produce de nuevo una vascularidad entre ambos extremos lo que lleva a que el pH se empieza a neutralizar, por eso disminuye la inflamación.

4ª etapa: de consolidación o callo óseo final

Se presenta al inicio de la cuarta semana, donde los osteocitos depositan sales minerales y se produce ya la formación de tejido óseo laminar (ordenado), la que le va a dar la estructura final al tejido óseo reparado.

Hay un ordenamiento, formación de trabéculas óseas, y después de esto se pasa a la quinta etapa.

5ª etapa: de remodelación ósea

Empieza desde el final de la cuarta semana. En esta etapa juega un papel importante la funcionalidad. Para que las láminas óseas, que han sido formadas en forma desordenada, tengan una constitución histológica normal, es importante la acción muscular.

Hay un equilibrio, determinado por una acción osteoblástica de producción ósea versus una acción osteoclástica, de lisis de restos de la reparación ósea. Hay una corrección de la estructura ósea por la fuerza muscular y se producen reabsorciones de los callos periféricos e internos que han sido formados durante el proceso de reparación.

Hay que entender que para que se produzca una migración de los elementos que van a formar el tejido óseo se necesita que la inflamación disminuya y para eso se necesita un aumento de la vascularidad y un aumento de la irrigación sanguínea. Por eso las reducciones y estabilizaciones deben ser rígidas para ayudar a que estas condiciones se produzcan.



❧ 2. LA OSTEOINTEGRACIÓN

2.1. Introducción

La osteointegración se define 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 (Brånemark 1977). 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.

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 (Weiss 1987). 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 (Schroeder 1981), 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 (Misch 1995):

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. (comercialmente puro) osteointegrados (Figura 2.1) se emplean para reemplazar las piezas dentales perdidas por el paciente en una gran variedad de situaciones clínicas (Misch 1995, Esposito 2001). Históricamente, los implantes de titanio se colocaron en primer lugar para restaurar a los pacientes totalmente edéntulos, situación que todavía representa una de las mayores aplicaciones de los

mismos en la práctica odontológica. Se ha de tener en cuenta que una mandíbula edéntula 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, 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 implantoportadas, 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 2.1. Implantes dentales de titanio (Essential by Klockner) y restauración con prótesis completa

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. 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 implantoportadas pueden sustituir las

prótesis removibles fijadas mediante ganchos, las cuales no son aceptadas por todos los pacientes. 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 pterigoideo y la tuberosidad del maxilar, así como el hueso zigomático (Balshi 1999, Venturelli 1996, Weischer 1997) (Figura 2.2).



Figura 2.2. Implantes dentales con una estructura tipo barra e implantes zigomáticos

Los implantes dentales también encuentran aplicación como puntos fijos de anclaje para conseguir el movimiento ortodónico de los dientes (Odman 1994, Werhbein 1996). Las últimas alternativas para la aplicación de los implantes osteointegrados evalúan la posibilidad de su uso para la osteogénesis mandibular con distractores intraorales (Sawaki 1996, Urbani 1999).

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 (Jones 2001).

2.2. Interacción entre la superficie del implante con el medio fisiológico

Cuando un biomaterial es implantado en el cuerpo humano se desencadenan una serie de acontecimientos de interacción entre la superficie del biomaterial y el medio fisiológico (Vezeau 1996), como puede verse en la Figura 2.3. Estas etapas son:

1. De manera inmediata se produce la mojabilidad de la sangre en la superficie del biomaterial. La mojabilidad es una característica importante ya que de ella dependerá la adsorción de proteínas, la adhesión celular y su proliferación, así como la compatibilidad de la sangre con el biomaterial, entre otros importantes aspectos para la osteointegración.
2. Adsorción inespecífica de proteínas que se produce con mucha rapidez de segundos a horas, formándose una capa de proteínas inespecíficas que se adsorben en la superficie. Esta etapa será una de las críticas para la buena osteointegración. Los ingenieros de biomateriales deberán trabajar los aspectos topográficos, físicos y químicos de la superficie para que las proteínas que se adsorban sean las específicas para la formación de hueso e inhibir las que son precursoras del tejido blando.
3. Cuando haya una capa de proteínas sobre la superficie habrá una migración de células que se adherirán a la su-

perficie del biomaterial, hecho que ocurre de minutos a días dependiendo de la superficie.

4. Después de la adhesión ya se producirá la proliferación y diferenciación celular que dará lugar a la formación del tejido. Esta etapa dura desde días hasta semanas.

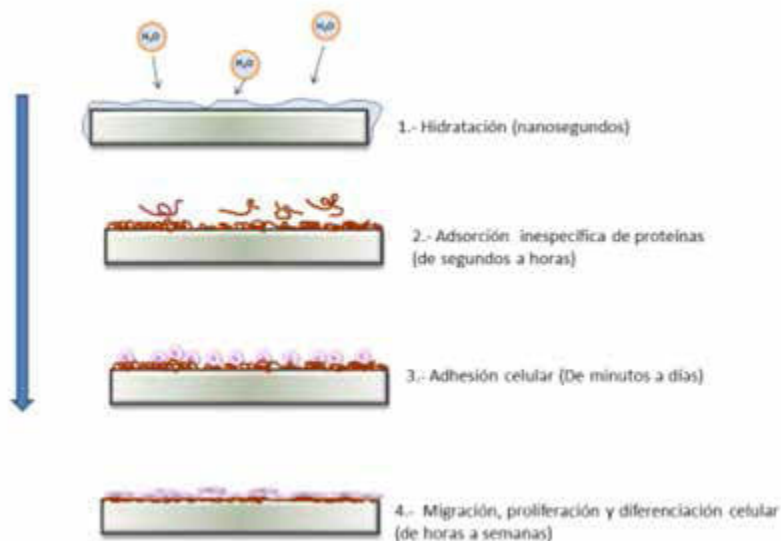


Figura 2.3. Etapas de la interacción biomaterial con el medio fisiológico

1ª etapa: mojabilidad

Es de todos conocido que la modificación de la composición y de la energía superficial del sólido altera la respuesta de las células óseas *in vitro* y consecuentemente *in vivo* (Kipaldi 1998). La mojabilidad depende mucho de la energía superficial del sólido e influye de manera muy importante el grado de contacto con el medio fisiológico; una mojabilidad elevada facilita e incrementa la interacción entre la superficie del implante y el medio biológico (Kilpadi 1998, Stanford 1994).

La técnica denominada como “El ángulo de Contacto (AC)” es una técnica utilizada para determinar la mojabilidad de los materiales y, como su nombre indica consiste en la determinación del ángulo que forma una gota de líquido al entrar en contacto con la superficie de un sólido (Figura 2.4). Este valor depende de la relación que existe entre las fuerzas adhesivas entre el líquido y el sólido y las fuerzas cohesivas del líquido. Cuando las fuerzas adhesivas con la superficie del sólido son mayores que las cohesivas, el ángulo de contacto es menor de 90 grados, por lo que el líquido moja la superficie. Cuanto menor sea el ángulo de contacto θ , el líquido mojará mejor la superficie y se puede decir que la superficie es hidrofílica. Cuando el ángulo es grande (tiende a 180°) el contacto del líquido con la superficie puede llegar a ser solamente puntual y se denomina superficie hidrofóbica. En implantes dentales, conviene ángulos pequeños, es decir superficies hidrofílicas, con el fin de que las proteínas se adsorban en la superficie del metal y favorezca la migración, adhesión, proliferación y diferenciación celular de osteoblastos (Pegueroles 2008).

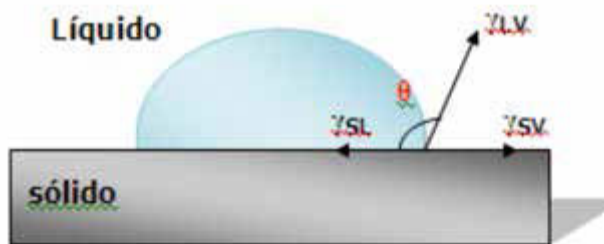


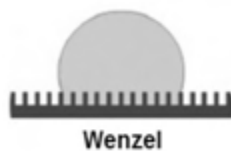
Figura 2.4. Esquema de mojabilidad

El ángulo de contacto se puede medir mediante la colocación de una gota de líquido (en este caso será agua destilada) sobre la superficie de un sólido, cuyo análisis permite contabilizar la energía entre las tres interfaces presentes: sólido-vapor (γ_{SV}), sólido-líquido (γ_{SL}) y líquido-vapor (γ_{LV}).

De esta manera el ángulo de contacto (θ) se puede determinar mediante la ecuación de Young que se muestra a continuación:

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cdot \cos\theta$$

Cuando se analiza el ángulo de contacto de muestras rugosas se debe tener en cuenta que la gota no está en contacto íntimo con la superficie microestructurada, por lo que se hace necesario el empleo de ecuaciones matemáticas de “corrección” tales como la ecuación de Wenzel. Ésta permite relacionar el ángulo aparente obtenido (θ_a), el factor r (factor de s. area index obtenido mediante el interferómetro) y el ángulo intrínseco de la muestra (θ_i), el cual va a ser el ángulo interesante de calcular en estos casos (Figura 2.5).



$$\cos\theta_a = r \cdot \cos\theta_i$$

Figura 2.5. Corrección de Wenzel

Esta primera etapa es esencial para el comportamiento biológico ya que como veremos es el desencadenante del proceso de osteointegración, la mojabilidad y las propiedades del agua con los enlaces puentes de hidrógeno y sus propiedades de disolución son críticas para la cascada de secuencias hasta la osteointegración (Pegueroles 2010).

2ª etapa: Adsorción de proteínas

Los valores de ángulo de contacto para el titanio son entre 55 y 100°, son valores hidrofílicos pero también con un cierto ca-

rácter hidrofóbico. Normalmente, los valores de ángulo de contacto son valores constantes con el tiempo, es decir son valores tabulables para unas determinadas condiciones. Sin embargo, cuando la mojabilidad es entre un biomaterial y sangre, los valores no son constantes, como puede verse en la Figura 2.6. este hecho se debe a que las proteínas que hay en la sangre se adsorben en el titanio y por tanto la naturaleza de la gota de sangre va cambiando sus características ya que se van adsorbiendo las proteínas en la superficie haciéndose con el tiempo una interfaz más hidrofílica. Es importante, por tanto, que haya un cierto carácter hidrofóbico, entre otras causas, porque le da volumen al líquido para la rotación y movimiento proteico en el líquido y que se puedan anclar las proteínas en el titanio. Hay razones estereoquímicas que hacen que ese ángulo sea muy adecuado (Pegueroles 2012).

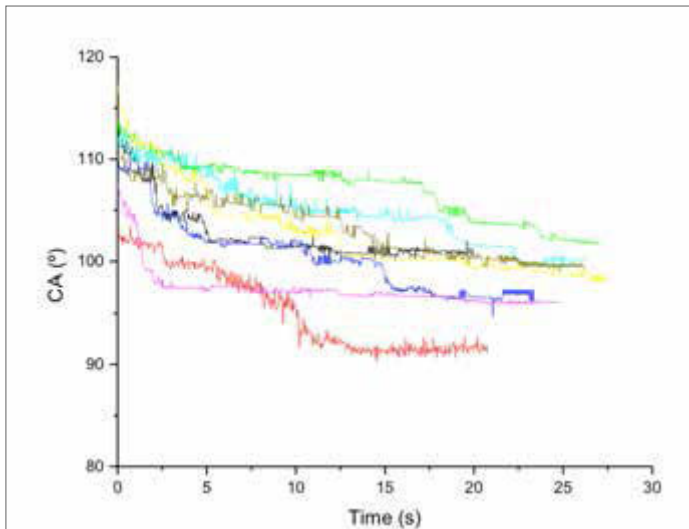


Figura 2.6. Disminución del ángulo de contacto del titanio con diferentes rugosidades con el tiempo debido a la adsorción de proteínas en la superficie del implante dental

Las adsorciones de las proteínas ocurren principalmente por reacciones entre ácidos y bases de Lewis y por enlaces de puentes de hidrógeno. La fuerza motriz de estas adsorciones es la disminución de la energía de superficie del implante que además de provocar la adsorción de proteínas, son responsables, de procesos de catálisis y/o de adhesiones.

Otro de los aspectos importantes a tener en cuenta es que en el líquido existen muchos iones hidratados como el Ca^{2+} y Mg^{2+} cerca de las superficies hidrofílicas y muchos menos iones hidratados como el Na^+ y K^+ . Estos cationes monovalentes están cerca de las superficies hidrofóbicas. Es posible que estas concentraciones locales de iones hidratados influyan en el diferente comportamiento biológico entre las superficies hidrofílicas e hidrofóbicas. Los cationes divalentes tienen efectos alostéricos en las reacciones enzimáticas y participan en la adhesión mediante puentes con los iones divalentes.

En la actualidad, tenemos instrumentos científicos como la balanza de cuarzo o técnicas como el TOFF-SIMS (espectroscopía de masas por el cálculo del tiempo de vuelo de las proteínas) capaces de determinar cuáles son las proteínas que tenemos adsorbidas en la superficie del biomaterial. Este registro nos permitirá determinar si la superficie tendrá una buena osteointegración o bien crecerá el tejido blando ya que si las proteínas que han sido adsorbidas son precursoras de la migración hacia la superficie de células osteoblásticas o bien de fibroblastos. En la Figura 2.7 podemos observar mediante microscopía fluorescente la adsorción de fibrinógeno en comparación con la fibronectina y podemos asegurar a priori que la muestra A6 es la que tiene más fibronectina y por ello tendrá una mayor osteointegración (Pegueroles 2012).

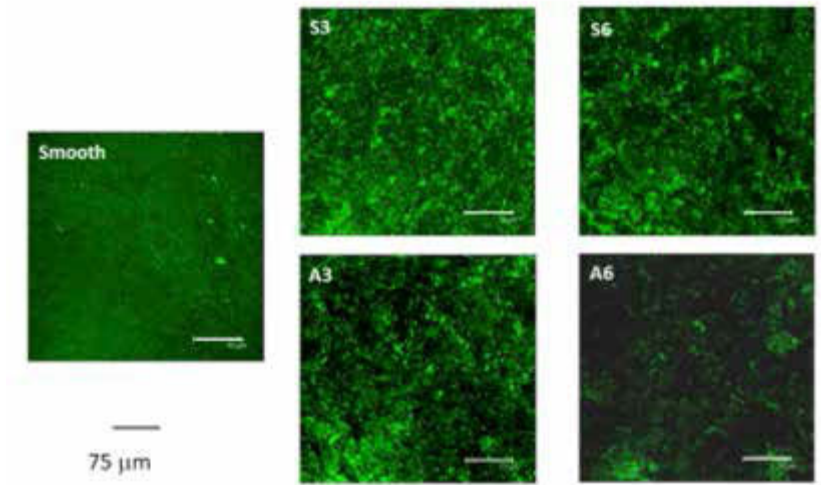


Figura 2.7. Adsorción proteica en diferentes muestras de titanio con diferentes rugosidades

3ª etapa: adhesión celular

Una vez las proteínas se han adsorbido en la superficie del biomaterial ocurre la migración de las células hacia la superficie. Las proteínas son las que controlan la adhesión de las células y por tanto las bioreacciones con los implantes. La base de la adhesión celular es el reconocimiento por parte de las integrinas de las proteínas adsorbidas en la superficie del implante. Las células migran propulsadas por mecanismos difusivos, convectivos o activos. Las células se podrán adherir, liberar compuestos activos, reclutar otras células, crecer en tamaño, replicarse y morir (figura 2.8)

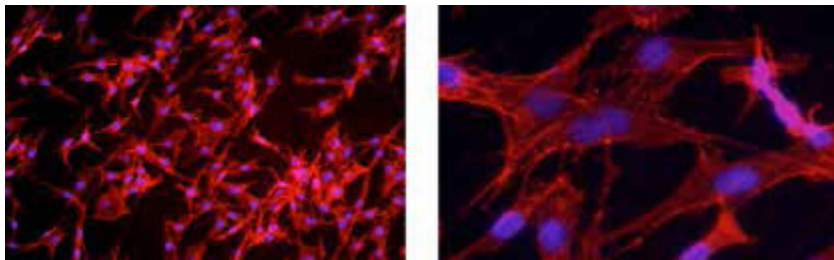


Figura 2.8. Osteoblastos humanos en una superficie de titanio

4ª etapa: creación de tejidos

Después de la adhesión celular y la interacción con la superficie, las células pueden multiplicarse, diferenciarse, comunicarse con otras células y organizarse ellas mismas para convertirse en tejidos. Las células secretan moléculas de la matriz extracelular (ECM) que llena los espacios entre células y sirven como unión entre las estructuras de proteínas y células. El proceso de angiogénesis (formación de pequeños vasos sanguíneos) o vasculogénesis (formación de largos vasos sanguíneos) son críticos para proporcionar al nuevo tejido nutrientes y eliminar residuos.

Finalmente, células y tejidos responden a las fuerzas mecánicas. Es conocido cómo muestras de la misma composición química, estructura, etc., pero diferentes morfologías, causan reacciones biológicas muy diferentes. Entre una forma triangular y otra circular la primera tiene una reacción con la formación de mucho más tejido fibroso que la circular y eso se debe a la diferencia de tensiones de cizalladura en los biomateriales (Gil 2014). El mecanismo sobre cómo las tensiones externas influyen en la formación de los tejidos por transducción es de gran importancia para favorecer la formación y/o disolución de tejidos vivos (Figura 2.9).



Figura 2.9. Histología de hueso en un corte de un implante dental de titanio

2.3. 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 (Albrektsson 1981, Brånemark 1981) 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 macroscópico y dimensional del implante es competencia de los biomecánicos y

el material y la calidad superficial del implante dental son factores en los que el ingeniero de materiales 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.

A continuación vamos a tratar de una manera más resumida los factores clínicos y mecánicos. Lo haremos de una manera extensa en el material y en las superficies de los implantes dentales, como factores tecnológicos.

2.3.1. Diseño macroscópico y dimensional del implante

La variedad de diseños de implantes dentales endoóseos existentes es muy grande. En la Figura 2.10 pueden observarse implantes dentales de conexión interna y de conexión externa, entre muy diversos modelos y marcas.



**Figura 2.10. Implante dental con conexión interna (Essential), implante de nivel óseo (Vega) e implante de conexión externa (KL).
Klockner Dental Implants**

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, en ocasiones hay implantes dentales con una conicidad muy elevada que, provocan en la zona de hueso cortical unos esfuerzos muy elevados que provocan elevadas deformaciones que hacen colapsar el riego sanguíneo y por tanto la reabsorción ósea.

Es de gran importancia realizar estudios por el método de los elementos finitos la distribución de cargas y deformaciones que nos harán predecir la osteointegración y cómo se mantiene ésta a lo largo del tiempo, soportando cargas funcionales. Estos estudios por elementos finitos deben tener la validación en los ensayos *in vivo*. Los resultados nos permitirán mejorar los diseños para una mejor transferencia de cargas del implante dental al hueso. Como puede observarse en la Figura 2.11 este método permite conocer las tensiones de Von Mises en la zona de contacto con el hueso y en el implante dental y cuando las tensiones son demasiado elevadas es necesario corregir el diseño para que la transmisión de fuerzas al tejido óseo sea la adecuada para la formación y estabilidad del hueso cortical.

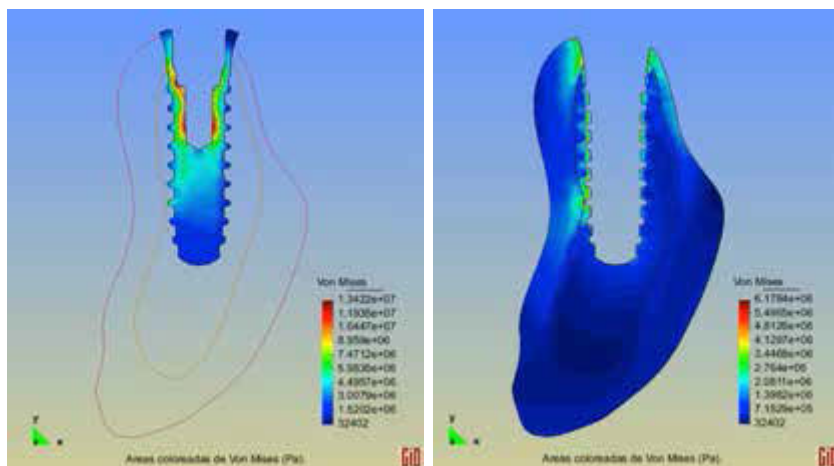


Figura 2.11. Simulación por el método de los elementos finitos de un implante dental

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 (Schenk 1998), lo que ha hecho que en la actualidad la gran mayoría de implantes dentales sean roscados. A veces son implantes con doble espira para facilitar la inserción y aumentar la velocidad de colocación por parte del clínico.

1. Las roscas del implante mejoran la estabilidad primaria, fundamental para evitar micromovimientos de los implantes 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 comprendido, pero se ha observado histológicamente que las trabéculas óseas a menudo apuntan y se adhieren en los filos de las roscas (Cohran 1998).

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 concreta que deba resolver.

2.3.2. *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 (Hansson 1990, Jhonsson 1993).

Se han hecho muchos esfuerzos por conseguir conocer la calidad del hueso, densitometría ósea, análisis de imagen, detector de ondas mecánicas, ultrasonidos... pero ninguna ha dado un resultado fiable sobre las propiedades mecánicas del hueso y no se llega a la certeza hasta que el cirujano lleva a cabo la intervención. Además de la calidad del hueso, que ya hablamos en el anterior capítulo, es importante el flujo de sangre en la zona implantaria para el éxito de la osteointegración del implante dental.

En ocasiones, los cirujanos al tener poco volumen óseo o de mala calidad implantan materiales basados en fosfatos de calcio para regenerar y crear hueso. El biomaterial en contacto con la sangre tiene la capacidad de convertirse en hueso neoformado en el que puede ayudar a la estabilidad del implante dental. Los materiales basados en fosfato de calcio pueden ser de origen animal, como el caso de hueso bovino calcinado o bien ma-

terial sintético basados en tricalcio fosfato. En la Figura 2.12 puede verse la aplicación de este fosfato de calcio.

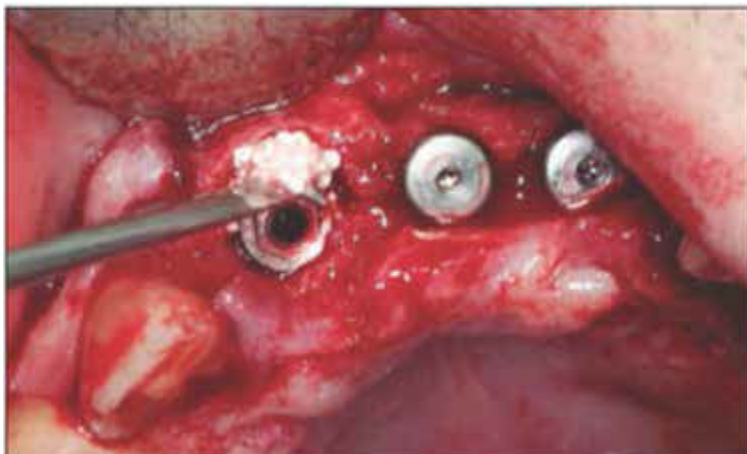


Figura 2.12. Incorporación de fosfato de calcio para la formación de hueso y dar estabilidad al implante dental

2.3.3. 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. (Brånemark 1987).

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. En la

actualidad hay un crecimiento de la utilización por parte de los clínicos de los implantes cortos o de baja altura para evitar traumatismos innecesarios en el tejido óseo. Asimismo, otra gama son los implantes dentales estrechos que se implantan con el mismo fin, conservar los tejidos vivos todo lo que se pueda. Sin embargo, hay que garantizar las propiedades mecánicas de los implantes dentales tan pequeños deben ser reforzados para resistir las tensiones mecánicas ejercidas por la masticación. Para ello, hay empresas que utilizan titanio estirado (Optimum) o bien aleaciones de titanio con zirconio para aumentar la resistencia mecánica (Figura 2.13).

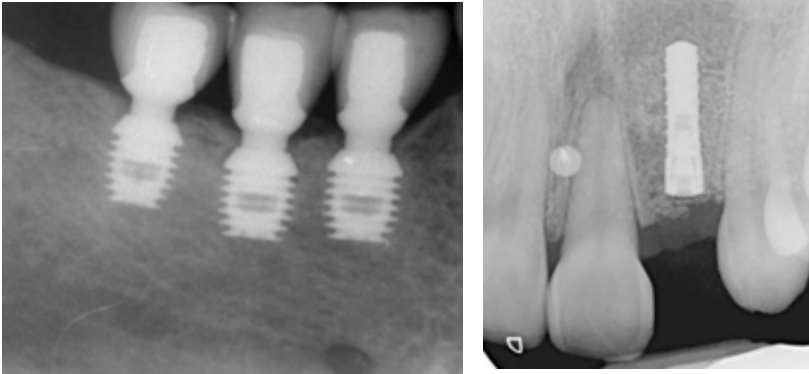


Figura 2.13. Implantes cortos e implantes estrechos implantados

Tres aspectos son los más relevantes para alcanzar la osteointegración:

1. El hueso es sensible al calor y si se alcanza una temperatura de más de 42°C , combinada con un tiempo de exposición de más de un minuto, la regeneración ósea será inapropiada (Eriksson 1984). 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 (Brunski 1979, Harris 1983). 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 (Fritz 1996, Dent 1997).

Existen diferentes modalidades quirúrgicas en función de la colocación del implante: la técnica de implantes sumergidos (o de dos etapas) (Ericsson 1997) y la de los no sumergidos (o de una etapa) (Buser 1997). Actualmente se ha desarrollado una tercera técnica denominada de implantes semisumergidos (Fiorellini 1998) o implantes al nivel de la cresta ósea. En la técnica sumergida, el implante se coloca y se recubre con el mucoperiósteo para minimizar las cargas (micromovimientos) y el riesgo de infección durante el periodo de curación. 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 cuál de las dos técnicas muestra un mayor índice de éxito tanto en animales (Gotfredsen 1991, Weber 1996) como en estudios clínicos (Ericsson 1994, Buser 1997, Ericsson 1997, Baeker 1997, Mayfield 1999), 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) (Lazarra 1989, Rosenquist 1996) 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) (Frigberg 1996); o si se espera hasta un periodo de entre 6 meses y un año para que se remodele por completo el tejido óseo (Fritz 1996). También en este caso la situación clínica particular determina principalmente la técnica empleada.

También hay dos tipos de implantes dentales: los de conexión interna y los de conexión externa (figura 2.14). Además de otras consideraciones, la utilización de los implantes dentales de conexión interna es creciente debido a que la conexión está más protegida respecto a la posible filtración bacteriana y evita los procesos de reabsorción ósea en la conexión. De todas formas, cada clínico tiene sus preferencias y también dependerá de cada paciente cual puede ser la mejor solución clínica.

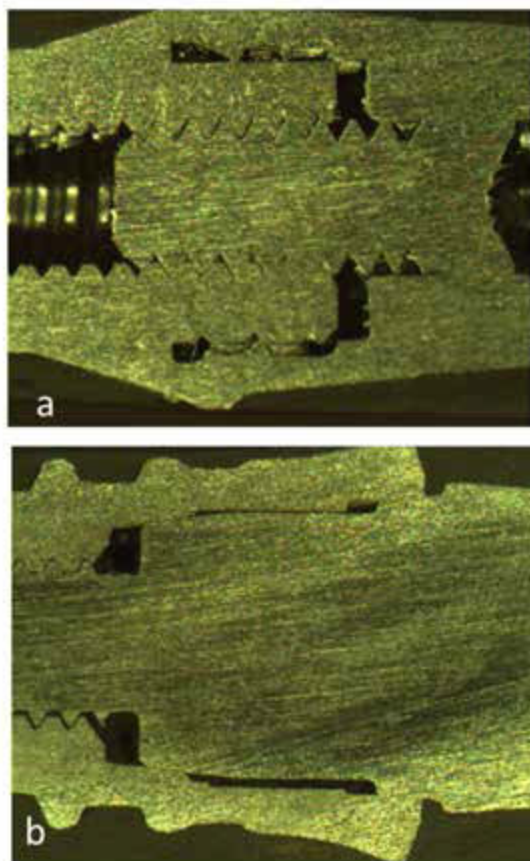


Figura 2.14. Secciones de implantes dentales.
A) conexión interna B) conexión externa

2.3.4. Condiciones de carga del implante dental

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 (Brånemark 1987):

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 (Albrektsson 1981). 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) (Schnitman 1990, Tarnow 1997, Randow 1999) o, incluso de inmediato (implantes de carga inmediata) (Chiapasco 1997, Branemark 1999). 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 excesi-

va provoca la formación de una cápsula gruesa de tejido blando alrededor de su superficie, de forma permanente (Uhtoff 1973). 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 (Brunski 1992) 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.



❧ 3. MATERIALES PARA IMPLANTES DENTALES

3.1. Introducción

Una parte importante de los biomateriales son los denominados biomateriales substitutivos de tejidos duros que son especialmente utilizados en la Cirugía Ortopédica y Traumatológica, así como en la Cirugía Oral y Maxilofacial. Los tejidos duros tienen como misión principal ser estructura y sostén del organismo y por esta función se requieren materiales con unas elevadas propiedades mecánicas. En muchas aplicaciones los materiales cerámicos no pueden ofrecer la suficiente tenacidad (energía que absorbe el material antes de la fractura) ya que son materiales frágiles. Tampoco los materiales poliméricos son útiles para aplicaciones en los que se requiere un gran nivel de tensión mecánica ya que estos materiales se comportan de manera viscoelástica y su resistencia mecánica va disminuyendo con el tiempo de aplicación. Este fenómeno se denomina relajación de tensiones y provoca una limitación muy importante en la aplicación de este tipo de materiales. Los materiales compuestos y en concreto los materiales formados por polímeros con refuerzo cerámico, no han ofrecido en general, una solución al requerimiento estructural, aunque en la actualidad hay dispositivos de materiales compuestos para la substitución de huesos del oído o bien para ciertas aplicaciones maxilofaciales, pero siempre que los requerimientos mecánicos sean pequeños. Son principalmente los requerimientos mecánicos, los que hacen que los materiales metálicos sean aplicados para prótesis de cadera, prótesis de rodilla, sistemas de osteosíntesis (placas, tornillos, grapas...), fijadores, implantes

dentales, materiales de prótesis dental, etc... Sin embargo, los metales presentan características que hemos de tener en cuenta ya que presentan problemas de corrosión, desgaste o incompatibilidades elásticas debido a su elevado módulo elástico respecto el hueso (Larsson, 2001).

No todos los materiales metálicos son aceptados biológicamente por parte de los tejidos que están en contacto con ellos, y los estudios de biocompatibilidad son fundamentales. Por otra parte, los materiales metálicos implantables deben presentar una buena resistencia a la corrosión, ya que, si se produce la oxidación del metal por el ambiente hostil del cuerpo humano, además de que el implante se debilita, se produce una liberación de productos de corrosión a los tejidos circundantes que producen efectos no deseables (Leventhal 1951).

Los metales y aleaciones que presentan las propiedades anteriormente citadas para aplicaciones de uso clínico se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Aleaciones implantables

MATERIAL	COMPOSICIÓN QUÍMICA
Acero Inoxidable AISI 316	Fe: 60-65%; Cr:17-20%; Ni:12-14%; Mo:2-4%; C: 0.08% máx.
AISI 316 L	Fe: 60-65%; Cr:17-20%; Ni:12-14%; Mo:2-4%; C: 0.03% máx.
Aleaciones Cromo-Cobalto	Co-28Cr-6Mo
	Co-35Ni-20Cr-10Mo
Titanio y aleaciones	Ti comercialmente puro
	Ti-6Al-4V
	Ti-3Al-2.5V
	Ti-6Al-7Nb

Como se puede observar, los materiales metálicos utilizados están basados en aleaciones hierro, cobalto y titanio. El método de conformación de los implantes de los diferentes materiales, juega un papel muy importante en las propiedades mecánicas de los materiales metálicos. Los provenientes de la solidificación (colados) son materiales que no tendrán unas propiedades mecánicas tan elevadas como los forjados o conformados por deformación plástica.

El acero inoxidable forjado es el metal más ampliamente utilizado como aleación para implantes ortopédicos, pero no en implantes dentales. Su elevada rigidez y a la conductividad térmica podría producir la muerte celular en su superficie por la fácil transmisión de calor del acero al ingerir alimentos o bebidas calientes. Por ello, los biomateriales además de tener buenas propiedades mecánicas, citocompatibilidad, excelente resistencia a la corrosión y al desgaste, debe tener “biocompatibilidad térmica”. Los aceros inoxidables y las aleaciones de cromo-cobalto presentan una capa de óxido de cromo que provoca en la aleación una excelente resistencia a la corrosión. Sin embargo, el módulo de elasticidad de las aleaciones base cobalto, está entre 220 y 234 GPa que es superior incluso al de los aceros inoxidables (200-210 GPa). Este hecho afecta sin duda al proceso de transferencia de carga entre el implante y el hueso, lo que provoca reabsorciones óseas debido a que el metal se queda con gran parte de la carga y transfiere muy poco al hueso. Si el hueso pierde en gran parte su misión de ser material estructural se reabsorbe al no ser necesario, lo que puede provocar la falta de fijación entre el implante y el hueso produciendo un fracaso. Por estos motivos, no son materiales utilizados para la fabricación de implantes dentales.

Los metales preciosos, como son el oro y la plata, presentan una excelente resistencia a la corrosión, pero son fácilmente

deformables y por ello no son candidatos para aplicaciones en las que los biomateriales estén sometidos a elevadas tensiones mecánicas.

El titanio y sus aleaciones fueron los metales que mejor respuesta ofrecieron para las aplicaciones en implantología oral. Estos metales tienen un módulo de elasticidad de aproximadamente 110 GPa, la mitad que los aceros o aleaciones de cromo-cobalto lo que favorecerá la transmisión de cargas mecánicas al hueso. Asimismo, la excelente resistencia a la corrosión, las buenas propiedades mecánicas estáticas y cíclicas, la reducida conductividad térmica, la excelente biocompatibilidad y la gran capacidad de osteointegración les hace ser el mejor candidato para la elaboración de implantes dentales.

La osteointegración de los diferentes metales fue estudiada por Wennerberg (Wennerberg 1997) implantando los diferentes metales de la tabla periódica en hueso de conejo y pudo determinar que el titanio era el segundo elemento alrededor del cual crecía más hueso y por tanto demostraba una gran capacidad osteointegradora. El titanio fue solamente superado por el niobio, pero la gran industria aeronáutica y astronáutica que utiliza grandes toneladas de titanio hizo que fuera este metal y sus aleaciones las que se emplearán industrialmente en el sector biomédico y en concreto en implantología oral. La utilización del titanio y sus aleaciones en aplicaciones biomédicas está alrededor del 7% del consumo total.

3.2. Titanio y aleaciones

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 (Aparicio, 2002): 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 (Colling 1984), 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 (Polmear 1995). 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.

3.2.1. *Grados del Titanio*

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 3.2). 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 3.3).

Tabla 3.2. Composiciones químicas de los diferentes grados de titanio comercialmente puro en porcentaje en peso

Elemento	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Nitrógeno. Máx	0.03	0.03	0.05	0.05
Carbono. máx.	0.10	0.10	0.10	0.10
Hidrógeno. Máx	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
Hierro. máx.	0.2	0.30	0.30	0.50
Oxígeno. máx.	0.18	0.25	0.35	0.40
Titanio. máx.	balance	balance	balance	Balance

3.2.2. *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.

Tabla 3.3. Propiedades mecánicas de los diferentes grados de titanio comercialmente puro

Grado	Resistencia máxima (MPa)	Límite elástico 0.2% (MPa)	Alargamiento (%)	Reducción de área (%)
1	240	170	24	30
2	345	275	20	30
3	450	380	18	30
4	550	483	15	25

El módulo de elasticidad (100 a 110 GPa), el límite elástico (170 a 483 MPa) y la resistencia a la tracción (240 a 550 MPa) del Ti c.p. son valores suficientes para soportar las cargas mecánicas que el implante recibe en boca (Brunski 1992). El módu-

lo de elasticidad representa menos de la mitad del que poseen otros metales como el acero inoxidable para uso quirúrgico o las aleaciones cromo-cobalto (Boby 1992, Boyer 1994). 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, las resistencias mecánicas de los metales elegidos son superiores. Es importante señalar que los valores de resistencia mecánica son fuertemente dependientes del grado comercial del titanio (Tabla 3.3) 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 (Boyer 1994). 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. (4200 kg/m^3), comparada con el acero inoxidable (7800 kg/m^3), las aleaciones de cromo-cobalto (8500 kg/m^3) y de otras aleaciones de titanio (4500 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 (Brunski 1992) 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. (Boyer 1994), se puede considerar que es baja y, de hecho, los implantes fracasados por rotura del implante están asociados a este tipo de fallo mecánico (Morgan 1993). No obstante, el número de implantes que se rompen por fatiga mecánica es muy escaso, representando un porcentaje inferior al 0.2 % de todos los implantes que fracasan en boca (Esposito 2001).

3.2.3. *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 (Kasemo 1986). 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 (Tengvall 1992). El óxido se distribuye en una densa película de entre 5-10 nm (Kasemo 1983) 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 (Henrich 1994). 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 (Breme 1998, Zitter 1987 Steinemann 1988). 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.

3.2.4. *Microestructura*

Además de la determinación del grado del titanio más adecuado para su aplicación biomédica, se debe determinar qué estructura es más adecuada, si la microestructura formada por granos equiaxiales de fase α o la obtenida por calentamiento a temperaturas superiores de 882°C (región de fase β), con posterior enfriamiento rápido, para dar estructuras martensíticas α' .

A la luz de los resultados mecánicos y de corrosión obtenidos, se estableció como óptimo el titanio de grado 3 con microestructura de granos equiaxiales de fase α maclados, como se aprecia en la Figura 3.1. De esta forma tendremos un titanio con buenas propiedades mecánicas (superiores a las del grado 1) que mediante el proceso de pasivado, que comentaremos más adelante, hará mejorar significativamente la resistencia a la corrosión del material, alcanzando incluso niveles superiores del titanio de grado 1.

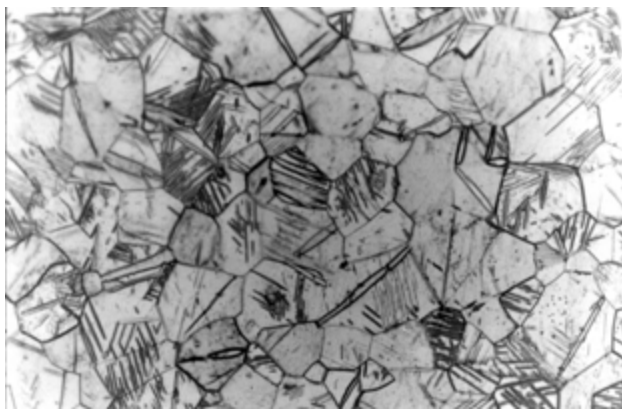


Figura 3.1. Estructura de granos α del titanio c.p.

3.2.5. Biocompatibilidad

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. (Martison 2000), 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. 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 (Davis 1991); 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 (Hanawa 1991, Hanawa 1994) que aprovecharán las células para expresar su fenotipo.

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 (Steinemann 1998). Todo ello se resumiría en un modelo toxicológico, corroborado por una serie de estudios en distintos materiales (Hanff 1994, Thomsen 1997): 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 fi-

siológico, 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 interaccionan 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 (Kasemo 2002). 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 (Ratner 2001) 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.

3.2.6. Aleaciones de titanio

Como se ha mencionado anteriormente, la aleación Ti-6Al-4V, que erróneamente se le llama grado 5, es la que generalmente se utiliza, junto con los aceros inoxidables austeníticos y las aleaciones de cromo-cobalto, para aplicaciones ortopédicas y

también en implantes dentales. Esta aleación es utilizada en sustitución del titano debido a su elevada resistencia mecánica que alcanza los 1000 MPa y su límite elástico está sobre los 600MPa y aprovechando la gran producción que presenta para aplicaciones industriales y la mejor maquinabilidad.

La composición del Ti-6Al-4V debe ser de calidad ELI (Extra Low Interstitial) ya que los elementos intersticiales producen un inadecuado endurecimiento del material y un aumento muy importante de la fragilidad.

En principio, esta aleación se utiliza en estado de forja dentro de la región a-b, es decir se trabaja a 950°C y se somete a un recocido posterior a 700°C durante dos horas. La microestructura obtenida es conocida como “mill annealed” (Figura 3.2), que es la que se recomienda también en otras aplicaciones estructurales como las aeronáuticas y astronáuticas, dado que es la que ofrece un mayor límite elástico y una mayor ductilidad. Esta microestructura está formada por granos equiaxiales de fase α y placas α de Widmanstätten rodeadas de fase β .

Sin embargo, si el material se trata térmicamente o se forja por encima de los 1050°C, la microestructura resultante es de granos gruesos formados por placas de Widmanstätten de fase α empaquetadas, en una matriz de fase β y se conoce como la estructura de tipo cesto (Figura 3.3). En este caso no aparecen los granos equiaxiales de fase α ya que la transformación a fase β es total en el calentamiento. Esta estructura proporciona menores características de resistencia y menor ductilidad, aunque una mayor tenacidad a la fractura, una menor velocidad de propagación de grietas por fatiga, así como una mayor resistencia a la corrosión bajo tensiones. Así pues, se ha constatado la importante influencia que ejerce la microestructura del material sobre sus propiedades.

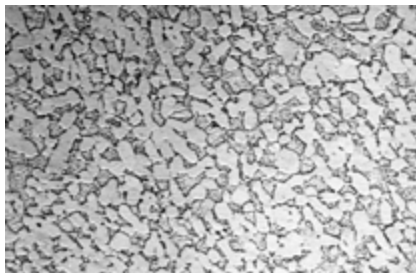


Figura 3.2. Estructura mill annealed

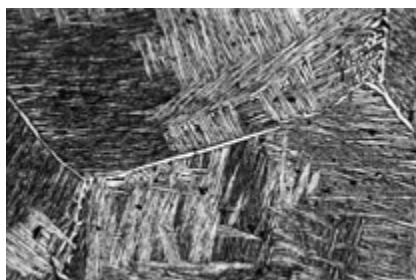


Figura 3.3. Estructura Widmanstätten

Otras aleaciones que presentan las fases $\alpha+\beta$ y que tienen características muy parecidas a la de Ti-6Al-4V son las aleaciones Ti-6Al-7Nb o Ti-3Al-2.5V como las más importantes. Sin embargo, como estas aleaciones presentan propiedades muy similares y tienen un mayor coste económico su aplicación ha sido muy reducida.

En la actualidad, se están estudiando aleaciones β -titanio, como son el Ti-Nb-Zr, Ti-Hf-Ta o Ti-Zr-Hf que alcanzan módulos de elasticidad de 45GPa y en condiciones de trabajo en frío pueden alcanzar los 35 GPa (mucho más parecidos al hueso) lo que favorecería la transmisión de fuerzas al hueso y por tanto una mejor osteointegración. Estas aleaciones presentan una excelente biocompatibilidad y una respuesta osteoblástica muy buena, como puede observarse en la Figura 3.4.

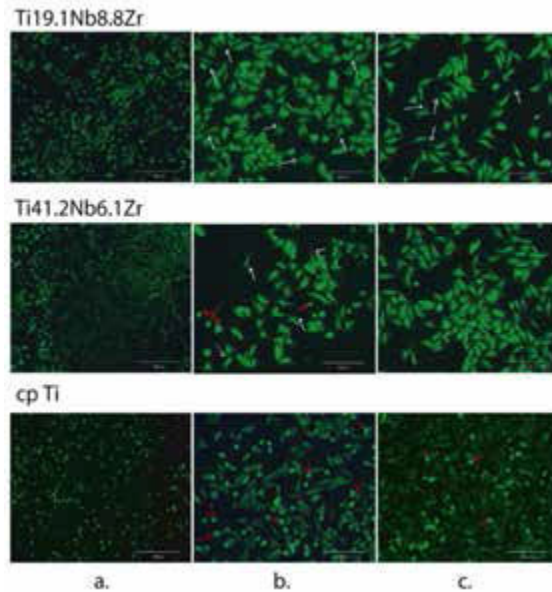


Figura 3.4. Respuesta osteoblástica, 3, 5 y 8 días de cultivo

En la Figura 3.5 puede observarse el *Bone Index Contact* después de una implantación en conejo durante 3 y 6 semanas, donde se puede apreciar que al disminuir el módulo de elasticidad del material del implante dental el crecimiento óseo es mayor para el mismo tiempo de implantación.

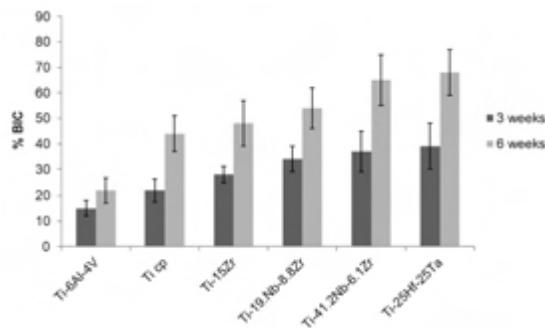


Figura 3.5. BIC de diferentes aleaciones de titanio implantadas en tibia de conejo durante 3 y 6 semanas

Aunque la estrategia más comúnmente utilizada es la de obtener aleaciones alternativas para reducir el módulo de elasticidad (Arcineigas 2007), la generación de espumas de titanio parece prometedora para la mejora de la transferencia mecánica al hueso y hacer los implantes dentales isoelásticos con el hueso (Alvarez 2009). Recientemente, diferentes tecnologías, como la síntesis de combustión o deposición de vapor, entre otras, se han utilizado para la producción de implantes (Eck 2000, Krishna 2007, Karageorgiou 2005, Kujalaa 2003). Aunque estas técnicas permiten alcanzar altas tasas de porosidad, la metalurgia del polvo permite modificar y estudiar fácilmente las propiedades estructurales de las espumas metálicas sin comprometer las propiedades mecánicas (Li 2007, Niinomi 2002). Los requerimientos mecánicos de la masticación son superiores a la resistencia de los implantes porosos. Además de la dificultad en las conexiones protésicas en este tipo de implantes dentales. Sin embargo, hay líneas de investigación para mejorar estos problemas ya que la alta tasa de poros interconectados es importante porque facilita el transporte de sangre y nutrientes a través del material del implante lo que llevaría al crecimiento y la fijación del hueso muy rápida. (Ryan 2006, Pilliar 1979, 1998).

La incubación de las células sobre las espumas metálicas durante 1, 7 y 14 días se puede observar en la Figura 3.6. Las células cultivadas colonizaron las microesferas externas cercanas a los espacios de poros en tamaños de microesferas, ocupando casi el área total. Inicialmente, la célula cubría la superficie de las esferas. Cuando se alcanzó el tiempo de cultivo celular final, las células colonizaron los intersticios, más notablemente en la espuma fina. Por supuesto, este tipo de estructuras que mejora el módulo de elasticidad presenta el problema asociado a la soldadura de las esferas y su elevación de temperatura, que se tratara en el siguiente capítulo.

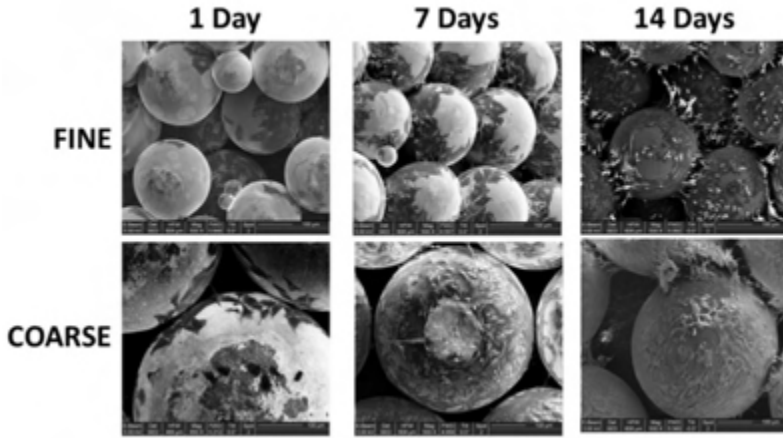


Figura 3.6. Titanio macroporoso de titanio con el mismo módulo de elasticidad que el hueso cultivado de osteoblastos humanos

3.3. Implantes dentales de zirconia

Los primeros implantes dentales que se fabricaron fueron en Tübingen (Alemania) y estaban elaborados de óxido de aluminio (alúmina) de color blanco. Estos implantes cerámicos eran bioinertes, con una buena resistencia mecánica y dureza. No tenían rugosidad que favoreciera la fijación ósea, pero fueron apartados de la clínica odontológica porque se fracturaban por su falta de tenacidad ante un golpe. Los materiales cerámicos son materiales que tienen un elevado módulo elástico y resistencia mecánica, es decir pueden soportar grandes tensiones. Sin embargo, son materiales que no son capaces de absorber la energía de un golpe, por lo tanto, pasan de resistir a fracturar. Este será el principal problema de los implantes dentales cerámicos: su falta de tenacidad. Los materiales metálicos no tienen tanta resistencia mecánica, pero tienen mucha tenaci-

dad, por eso es muy extraño ver un implante dental de titanio fracturado. Estos implantes metálicos absorben mucha energía antes de la fractura. Es por ello, que los implantes cerámicos se deberán colocar en situaciones que no estén sometidas a cargas de impacto y en las que sea necesaria la estética dental. Los materiales cerámicos pueden simular muy bien los colores de los dientes naturales y hay una gran gama de tonalidades que permite obtener una excelente estética dental. En ocasiones, con los implantes dentales de titanio se produce la retracción de los tejidos blandos y se puede llegar a observar el gris metálico provocando una mala estética dental. También, hay otros materiales cerámicos, como la porcelana o algunos compuestos con polímero, pero que tienen el mismo problema que el comentado para la alúmina: la falta de tenacidad (Fariñas 1989, Clement 1999).

En la Figura 3.7 pueden observarse diferentes tipos de implantes dentales cerámicos que, en general, son monobloque. Una misma pieza la parte del abutment prótesis con el cuerpo del implante. Eso produce algunas restricciones en las soluciones prótesis.



Figura 3.7. Diferentes implantes dentales de zirconia

Un avance en la mejora de la tenacidad ha sido la aparición de las cerámicas de zirconia en diferentes aplicaciones debido a sus notables propiedades mecánicas y físicas, tales como su muy bajo coeficiente de expansión térmica y estabilidad a temperaturas muy altas (Basu 2005). Se han logrado avances importantes en estos materiales como, por ejemplo, el incremento de la tenacidad a la fractura producido por la estabilización de la fase tetragonal con diferentes óxidos (es decir, ytria, ceria o magnesita) (Fisher 1989).

La adición de ytria (Y_2O_3) a zirconia pura permite generar materiales multifásicos conocidos como Zirconia Parcialmente Estabilizada (PSZ) cuya microestructura consiste en zirconia cúbica como la fase principal, con precipitaciones de zirconia monoclinica y tetragonal como fase menor. Estos precipitados pueden existir en los límites de los granos o dentro de los granos de la matriz cúbica. Los precipitados metaestables tetragonales finamente dispersados dentro de la matriz cúbica, fueron capaces de transformarse en una fase monoclinica cuando la restricción ejercida sobre ellos por la matriz fue aliviada por una grieta que avanzaba en el material. En ese caso, el campo de tensión asociado con la expansión debido a la transformación de fase, actúa en oposición al campo de tensión que promueve la propagación de la grieta. Se obtiene una mejora en la tenacidad, debido a que la energía asociada con la propagación de grietas se disipa tanto en la transformación Tetragonal-Monoclinica como en la superación de las tensiones de compresión debidas a la expansión del volumen. Una representación esquemática de este fenómeno se da en la Figura 3.8 y la microestructura de la zirconia con las partículas de ytria se puede observar en la Figura 3.9.

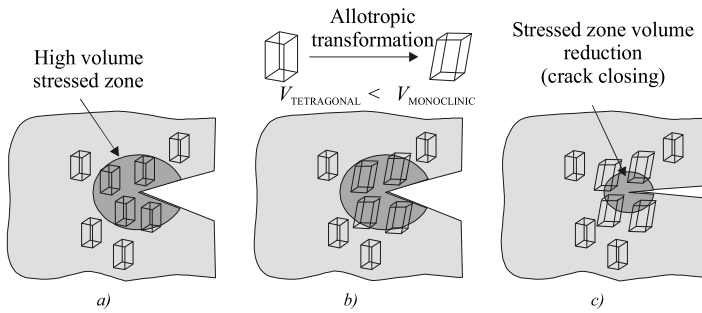


Figura 3.8. Transformación desde la fase tetragonal a monoclinica inducida por tensión. El incremento de volumen de la fase monoclinica produce tensiones compresivas en la punta de la grieta reduciendo o retardando su propagación

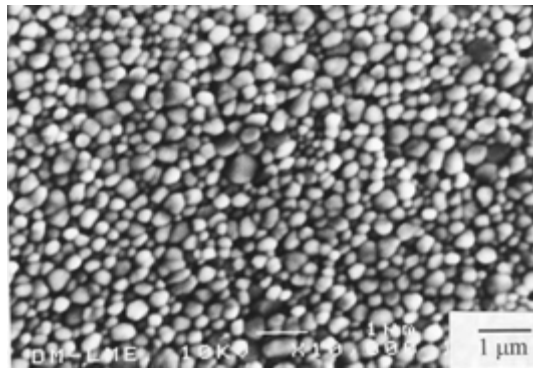


Figura 3.9. Policristal de zirconia con partículas estabilizadoras de ytria. Estas partículas además, hacen que las fisuras se paren y no prosiga su propagación, hasta la aplicación de una carga superior.

Otro elemento que aporta tenacidad a esta cerámica es que la grieta, cuando contacta con la partícula de ytria, se multifisura y de esta manera la velocidad de propagación de grieta disminuye

Este material, llamado policristal de zirconia tetragonal estabilizado con itria (Y-TZP), exhibe una resistencia a la flexión muy alta (900 a 1200 MPa), una tenacidad a la fractura notable (K_{IC} 7 a 10 MPa $m^{1/2}$) y un módulo de Young de 210 GPa (Willmann 1998) lo que ha permitido expandir sus aplicaciones al campo biomédico, con especial interés en aplicaciones de transferencia de carga como los implantes dentales. Las supuestas ventajas del Y-TZP en comparación con el ampliamente utilizado titanio c.p. o Ti6Al4V para implantes dentales son un mejor resultado estético (debido a su blanco brillante cuando el implante se muestra a través de una mucosa delgada o cuando se vuelve visible después de una retracción de la mucosa) y una gran biocompatibilidad debido a la ausencia de iones metálicos en el tejido circundante (Bader 2001).

En la Tabla 3.4 se muestra la mayor tenacidad a la fractura de los implantes dentales de zirconia estabilizados con ytria y con ceria (óxido de cerio) respecto a las cerámicas tradicionales.

Tabla 3.4. Tenacidad a la fractura de diferentes materiales cerámicos utilizados en implantes dentales

Material	Circona cúbica	Mullita	Alumina	Y-TZP	Ce-TZP
Ténacidad (SENB)	1,5 MPav/m	2 MPav/m	4 MPav/m	6-8 MPav/m	10 MPav/m

Sin embargo, las diferencias en tenacidad a la fractura con el titanio son muy grandes. El titanio tiene 10 veces más tenacidad, como puede observarse en la Tabla 3.5.

Tabla 3.5. Propiedades del titanio c.p. y la zirconia estabilizada con ytria

Propiedad	Unidad	Y-TZP A-BIO-HIP	Titanio grado 3
Composición química	% masa	ZrO ₂ (+HfO ₂) > 95.0 Y ₂ O ₃ = 4.0 Al ₂ O ₃ = 0.25	C = 0.1 Fe = 0.3 H = 0.015 N = 0.05 O = 0.35
Densidad	g/cm ³	6.06	4.51
Tamaño de grano	μm	0.35	50
Dureza Vickers	HV	1290	280
Resistencia máxima	MPa	850-1300	450-550
Resistencia a la compresión	MPa	2000	450-550
Módulo de Young	GPa	210	110
Tenacidad a la fractura (K _{IC})	MPa·m ^{1/2}	6-10	79
Módulo de Weibull		14	-
Color		Blanco	Metal

La experiencia con la utilización de cabezas femorales de zirconia de grado biomédico para implantes ortopédicos de cadera mostró que una degradación hidrotérmica a baja temperatura, también llamada envejecimiento, ocurre cuando el material está expuesto a condiciones fisiológicas y que ha llevado al fracaso a numerosos recambios ortopédicos. Sin embargo, las condiciones de alta tensión y fricción que ocurren en la cadera no son a las que están sometidas los implantes dentales y el proceso de envejecimiento y su efecto sobre el rendimiento a largo plazo muestra que la degradación de la zirconia es muy superficial no alterando la integridad estructural de la cerámica.

Otra de las desventajas en los implantes dentales de zirconia, es que se obtiene a través de polvo de zirconia compactado a alta temperatura (proceso de sinterización) en un molde con la forma del implante dental. Este proceso es necesario ya que no es ni económicamente ni técnicamente favorable obtener fase líquida, debido a su elevada temperatura de fusión, para dar la

forma mediante colada, ni tampoco debido a la alta dureza de la zirconia, es viable los procesos de mecanización. El producto de la sinterización necesariamente es pulido, ya que, si fuera rugoso, la extracción del molde sería prácticamente inviable. Por tanto, los implantes dentales de zirconia son pulidos y no hay procesos adecuados para darle la rugosidad que favorezcan el anclaje del hueso en el proceso de osteointegración.

En ocasiones, ha habido empresas que han proyectado partículas de óxidos más duros provocando una rugosidad muy pequeña, ya que los cerámicos no se deforman sino se fracturan cuando se supera el límite elástico. Eso ha hecho que algunos implantes cerámicos tratados con proyección de abrasivos generen en el proceso de fabricación grietas en las superficies de los implantes dentales. Al ser colocados en los pacientes, las grietas se propagan y fracturan catastróficamente. Esto ha causado la desaparición de algunas marcas de implantes dentales que seguían este desaconsejado proceso. Esta rugosidad y las grietas pueden observarse en la Figura 3.10 obtenida mediante microscopía electrónica de barrido.

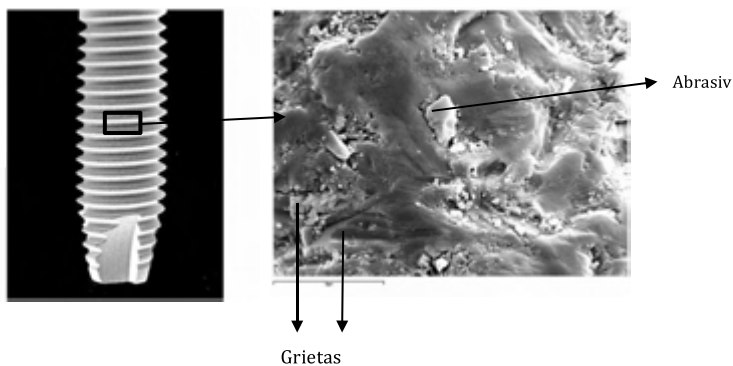


Figura 3.10. Implante dental de zirconia con rugosidad obtenida mediante proyección de abrasivos

3.4. Materiales Bioinertes y Materiales Bioactivos

Un biomaterial es un material no vivo utilizado en un aparato médico y concebido para interactuar con sistemas biológicos (Williams 1987). Así pues, el material con el que se fabrica 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. (Breme 1998).

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 (Williams 1987). 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 pero que sí es biológicamente activo (Williams 1987).

El material bioinerte durante su vida en servicio no desprende ninguna sustancia en cantidades perjudiciales, por lo que no provoca reacciones adversas en el tejido. El Ti c.p, las aleaciones de titanio y la zirconia son generalmente aceptados como 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 provoca la unión química entre ella y el tejido ordenado, lo que algunos autores han denominado como biointegración.

Es posible por ingeniería de superficies, basados en un material bioinerte, modificar la superficie para que haya interacción activa con el medio fisiológico para lograr acelerar los procesos que clínicamente se pretenden. En el caso de los implantes dentales, para la rápida formación de hueso y reducir de esta manera la fase de osteointegración y dar cuanto antes la funcionalidad odontológica. También se puede modificar con sustancias que liberen fármacos o elementos bactericidas, antiinflamatorios, anticancerígenos u otros que mejoren la salud del paciente.

Respecto a la bioactividad para la mejora de la osteointegración, además de la HA y otros fosfatos de calcio, hay otros materiales que han demostrado su capacidad para evitar la formación de la capa colaginoso y avascular. Ejemplos de ello, en los tejidos duros, son los vidrios denominados Bioglass (Cao 1996), 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. (Kokubo 1996, 1997). En los tejidos blandos, además del Bioglass, se han desarrollado ciertas estructuras porosas de membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) (Brauker 1995).

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 con una modificación superficial o bien un recubrimiento que formen una capa apatítica con el mismo contenido mineral que el hueso (bioactivo, biointegración).



❧ 4. SUPERFICIES DE IMPLANTES

4.1. Introducción

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-sistema biológico. 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 nuevos y mejorados, de forma más sistemática, y a una velocidad mayor a la que es posible en la actualidad.

La calidad superficial del implante dental depende de sus propiedades fisicoquímicas y topográficas (Tabla 4.1). Tanto unas como otras son de relevantes en el comportamiento biológico del Ti c.p.

Tabla 4.1. Propiedades e información necesaria para describir la calidad de la superficie de un implante. Adaptado de (Vörös 2001)

Propiedad	Tipo de información
Composición química	Composición atómica. Estado químico de los elementos
Estructura/ Orden Desorden	Cristalinidad Inclusiones Vacantes Límites de grano

Cont...

Propiedad	Tipo de información
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 otras 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 cuál o cuáles de estos factores son los de mayor relevancia clínica; y cómo influyen sobre la respuesta del organismo.

Son muchos los tratamientos que se ha 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.

Las propiedades de una superficie que, potencialmente, pueden modificar el comportamiento biológico del material son muchas y variadas (Tabla 4.1). 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.

4.2. 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) (Fraker 1983). El más esta-

ble de ellos es el TiO_2 , con el titanio en su estado de oxidación preferido: +IV. En la Tabla 4.2 se detallan las propiedades superficiales del titanio que se han mostrado influyentes en la interacción entre el metal y las proteínas y las células.

Tabla 4.2. Propiedades fisicoquímicas seleccionadas del titanio y su óxido (Parks 1965, Steinmann 1980, Lide 1994, Tengvall 1992, Ponsennet 2003)

Óxido más estable	TiO_2
Punto isoelectrico	3,5-6,7
Carga a pH=7	Negativa
Constante dieléctrica del óxido	86-170
Solubilidad a pH=7 (mol/l)	$3 \cdot 10^{-6}$
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

Del análisis de todas estas propiedades se puede concluir que (Tengvall 1992, Esposito 1998, Textor 2001):

- 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, electrolitos y fluidos corporales.
- El óxido de titanio superficial se repasa rápidamente después de una pérdida local de pasivación, como por ejemplo por efecto del desgaste mecánico.
- 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.

- d. 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.
- e. 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.
- f. 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.
- g. 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.

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 implan-

te fabricado en Ti c.p.; cuanto menos porque algunas de ellas modifican los valores de las propiedades resumidas en la Tabla 4.1. Sin embargo, éstas han sido todavía estudiadas en menor profundidad que las incluidas en la citada tabla.

4.3. 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* (Brunette 2001). 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 optimizadas con la respuesta osteoblástica y evitando la rugosidad que pueda favorecer la formación de placa bacteriana.

Como hemos visto, la adhesión celular se produce sobre una capa de proteínas adsorbidas en la superficie. La naturaleza, conformación y orientación de estas proteínas estará condicionada por la composición química de la superficie ya que ésta modifica una serie de propiedades fisicoquímicas de trascendencia para la interacción con las proteínas.

La rugosidad también condicionará la adsorción proteica ya que no sólo cambia la topografía sino también y por causa de ello, propiedades fisicoquímicas superficiales muy importantes, como la tensión superficial. Por lo tanto, la rugosidad modulará la adsorción de proteínas y, en consecuencia, la adhesión celular, no solo en función de los valores cuantitativos de los

parámetros, sino también en función del método aplicado para conseguirla. Con respecto a los valores cuantitativos de la rugosidad y del tipo de la misma, Boyan y Schwartz (Boyan 1999) detallan que para que la célula responda a la microrugosidad es necesario que ésta perciba los detalles de la rugosidad y, por lo tanto, las dimensiones deben ser del orden de las células (Buser 1991) (Figura 4.1). De acuerdo a la experiencia de estos autores, los osteoblastos identifican una superficie como rugosa cuando la altura de los picos es mayor de 2 mm, y la altura de los picos y/o las distancias entre los picos no exceden la longitud de la célula, aproximadamente 10 mm (Ong 1997). Estas células pueden ser también sensibles a los detalles de la topografía en el orden nanométrico, pero los parámetros que intervienen están, en la actualidad, todavía por determinar (Curtis 1999, Dalby 2003, Zinger 2004).

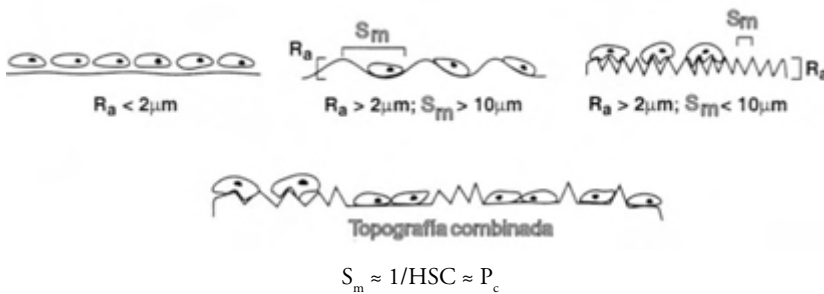


Figura 4.1. Representación del efecto de la rugosidad superficial sobre la morfología de los osteoblastos. Cuando los osteoblastos están cultivados en superficies lisas ($R_a < 2\mu m$), éstas asumen una morfología osteoblástica plana. Si son cultivados sobre superficies con $R_a > 2\mu m$, pero las distancias entre picos ($S_m = 1/HSC$) son mayores que la longitud de las células (aprox. $10\mu m$), la superficie es percibida como lisa. Si $R_a > 2\mu m$ y $1/HSC < 10\mu m$, las células son incapaces de aplanarse y extenderse.

Se anclan en la superficie mediante contactos focales entre las extensiones citoplasmáticas y los múltiples picos de la topografía. Esto fuerza a la célula a asumir una morfológica más osteoblástica. En superficies con una topografía mixta el comportamiento del cultivo reflejaría un comportamiento medio combinando entre las dos morfologías. Adaptado Boyan (Boyan 1999)

Todos estos factores pueden tener una influencia significativa en la adhesión de los osteoblastos, un primer paso crítico en la respuesta celular porque determina qué células y cuántas poblarán la superficie, para después producir y mineralizar su matriz extracelular (Boyan 2001). A partir de la adhesión celular se producen los siguientes pasos de proliferación, lo que indica que el número inicial de células disponibles condiciona el resto del proceso de regeneración de tejido óseo. Para una misma capacidad de proliferación, el número total de células que se dispondrán en cada momento para producir hueso será mayor cuanto mayor sea el número inicial de células adheridas, indicando una mayor capacidad de regeneración. Adicionalmente, las células por sí mismas también tendrán un papel predominante ya que, inmediatamente, modifican las superficies a las que se adhieren a través de la producción de matriz extracelular, factores de crecimiento y otros mediadores (Mundy 1995). Esto resulta en una regulación autocrina que es dependiente de la superficie. Asimismo, puede afectar a las células vecinas a través de mecanismos de regulación paracrina y a las células más distantes a través de la cesión de factores reguladores a los fluidos extracelulares.

En consecuencia, es deseable un mayor número de células adheridas siempre y cuando expresen sus factores de diferenciación adecuadamente, lo cual, así mismo expresa el grado de aceptación al sustrato sintético, es decir, su ausencia de citotoxicidad, o dicho de otro modo su citocompatibilidad.

4.4. Tratamientos de superficies en implantes dentales

La Tabla 4.3. 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 méto-

dos 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 (Lausmaa 2001) y de Bagno y DiBello (Bagno 2004), con profusión de referencias.

Tabla 4.3 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 principal/propósito del tratamiento
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.
Ataque con H_2O_2	Oxidar, hidroxilar/Aumentar rugosidad por grabado/ Limpiar y esterilizar/Eliminar capas nativas.
Electropulido	Eliminar tensiones/Obtener superficies lisas y uniformes.

Cont...

Método	Efecto principal/propósito del tratamiento
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 (ion implantation)	Modificar la composición superficial/Mejorar la resistencia a la corrosión y al desgaste.
Recubrimiento sol-gel	Recubrir con material bioactivo.
Recubrimiento por “magnetron sputtering”	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.

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

- (1) Métodos mecánicos: desbaste, pulido, mecanizado, 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 fisicoquímica, por enlace covalente con o sin espaciador, y por inclusión en materiales que actúan de portadores.

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 anodizado, 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.

4.4.1. *Anodización*

Las aleaciones de titanio utilizadas en implantes dentales son resistentes a la corrosión y compatibles con el cuerpo humano debido a la película de óxido de titanio que se forma espontáneamente en la superficie, que presenta un espesor de unos pocos nanómetros. Sin embargo, la utilización de más de un tipo de aleación o metal en un mismo paciente por diferentes tratamientos odontológicos en un medio salivar agresivo que actúa de electrolito puede facilitar la corrosión.

Además, la estabilidad y poco espesor de la capa de óxido puede acelerar el proceso degradativo de los biomateriales metálicos. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la liberación de iones metálicos al medio fisiológico que se ha convertido en una preocupación de las autoridades sanitarias ya puede causar problemas en la salud de los pacientes, especialmente en los dentales que llevan incorporados materiales metálicos de diferente naturaleza química en boca. Es bien sabido que los metales en suficiente concentración son tóxicos, pudiendo producir procesos inflamatorios, alérgicos, mutaciones genéticas, o cancerígenos. Con el fin de minimizar la corrosión de los implantes y la liberación de iones metálicos al medio fisiológico y obtener la limpieza de los restos de los procesos de fabricación surge el tratamiento de anodización, que consiste en hacer crecer la capa de óxido de titanio de manera controlada para así tener una capa tenaz, homogénea, muy impermeable y estable. Este proceso de modificación de la capa de óxido se le denomina también proceso de pasivación ya que hace al implante dental pasivo ante la agresión química (Aparicio 2003, Gil 2002). En la Figura 4.2 puede observarse la capa de óxido de titanio homogénea y estable, no apreciándose grietas que pudieran indicar fragilidad. En este caso el titanio se trató con una disolución de ácido nítrico con ácido fluorhídrico durante 30 segundos.

El proceso de anodización puede ser químico o electroquímico, y se realiza mediante la inmersión del titanio en un medio ácido oxidante. Se pueden utilizar ácidos oxidantes como ácido nítrico, sulfúrico, clorhídrico, entre otros, a una determinada concentración, lo que provoca el crecimiento de la capa de óxido formada en la superficie. Este proceso puede ser ayudado mediante paso de corriente eléctrica en una celda electroquímica que permite tener capas estables de óxido de titanio.

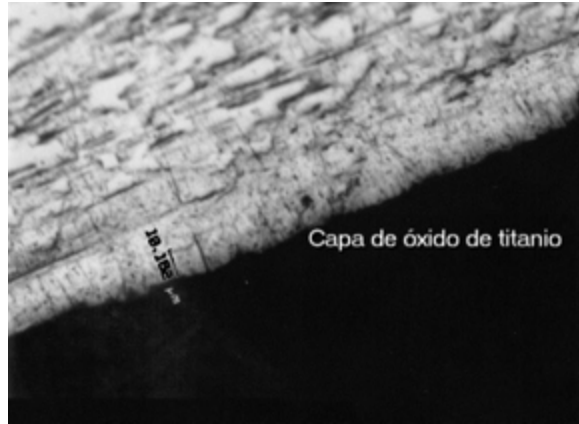


Figura 4.2. Superficie de titanio donde se aprecia la capa de pasivado

Este proceso de pasivación tendrá unas propiedades beneficiosas para los implantes, como son:

1. Limpieza de residuos tanto orgánicos como inorgánicos de la superficie del biomaterial.
2. Mejora de la resistencia a la corrosión del implante.
3. Disminución de la liberación de iones del titanio al medio fisiológico.
4. Aumento de la dureza superficial, así como de la resistencia al desgaste.

La capa de óxido formada hace que el titanio del implante esté protegido por una fase no conductora del tránsito electrónico y de esta manera se evita la reacción del metal con el electrolito. En la Tabla 4.4 se puede observar la resistencia a la polarización del titanio anodizado, donde se observa la importante diferencia con el mecanizado. Los valores de resistencia son comparables a las aleaciones de oro de alta pureza (Gil 1999).

Tabla 4.4. Valores de resistencia a la polarización de diferentes metales y aleaciones odontológicas

Material	R (Ω/cm^2)
Titanio anodizado	$5.71 \cdot 10^6$
Titanio mecanizado	$1.45 \cdot 10^6$
Titanio colado	$1.54 \cdot 10^6$
Aleación de Paladio	$1.58 \cdot 10^6$
Aleación cromo-niquel	$2.30 \cdot 10^5$
Aleac. de oro de alta pureza	$5.70 \cdot 10^6$
Aleac. de oro de baja pureza	$3.50 \cdot 10^6$

Además, como se puede comprobar en los estudios de liberación de iones mostrados en la Figura 4.3, la anodización produce una disminución muy significativa de iones de titanio liberados al medio fisiológico con el tiempo de exposición, lo que confirma el carácter barrera de interacción entre el titanio y el medio fisiológico. Se observa como el titanio grado 3 pasivado reduce de manera muy importante la liberación de iones respecto al material mecanizado e incluso pulido, así como los grados 1 y 2 de titanio.

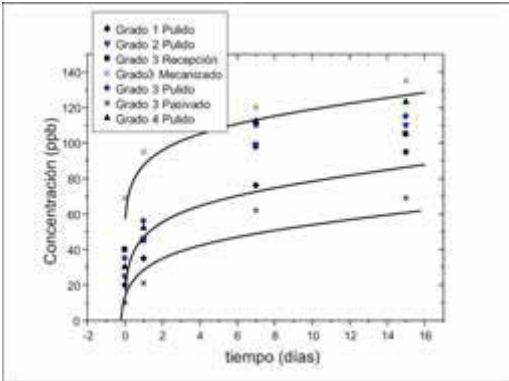


Figura 4.3. Liberación de iones de titanio respecto al tiempo de exposición en medio fisiológico para diferentes grados de titanio y calidad superficial

Algunas marcas comerciales han utilizado el anodizado electroquímico con una aplicación muy elevada y súbita del potencial eléctrico para crear una capa de pasivado (óxido de titanio) rugosa, donde se aprecian poros en la estructura (Figura 4.4). Estos poros son debidos al escape del hidrógeno formado en la reacción electroquímica de alto potencial. No es una capa bioactiva sino bioinerte, como a veces se ha comentado, ya que la naturaleza química de la superficie sigue siendo óxido de titanio sin ninguna interacción con el medio fisiológico. En ocasiones, en el medio electrolítico se introducen iones calcio y fosfato para que se introduzcan en la capa de óxido, pero su eficacia es muy limitada ya que no hay reacción o enlace químico que los mantenga de una manera estable en la capa. Tampoco es un lugar donde las células osteoblásticas pueden introducirse y colonizar y formar tejido óseo que fije el implante dental, ya que en la mayoría de los casos el tamaño de los poros no tiene el volumen suficiente para la adhesión celular.

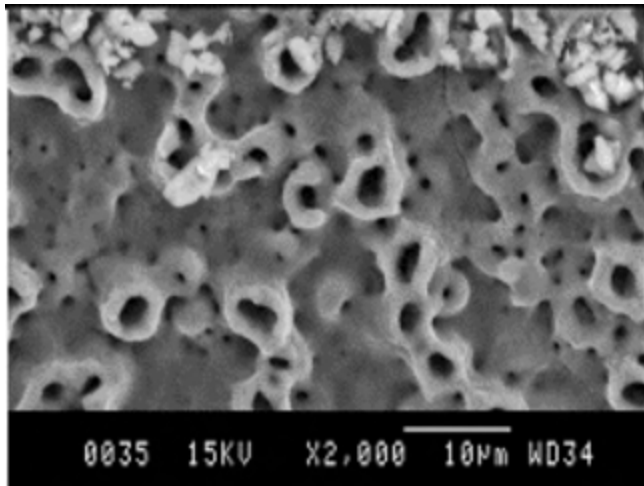


Figura 4.4. Superficie anodizada de titanio con porosidad debido a las vías de escape de hidrógeno obtenida mediante impulsos de potencial por vía electroquímica

4.4.2. Sinterización de esferas

Una de las maneras de dar rugosidad al implante dental es sinterizar (soldar) esferas sobre cuerpo del implante dental. Las esferas y el implante deben ser de la misma naturaleza química ya que si no se formaría una pila galvánica en el implante dental dando lugar a corrosión electroquímica. La sinterización de estas esferas provocan una superficie rugosa que el tejido óseo puede colonizar y producir una excelente fijación. En la Figura 4.5 se observa la superficie del implante dental recubierta de esferas y en la Figura 4.6 se observa la buena colonización ósea entre esferas.

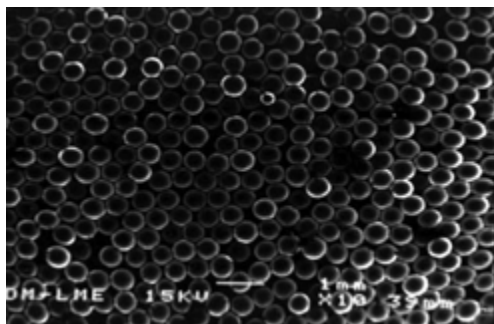


Figura 4.5. Superficie de un implante dental recubierta de esferas para la mejora de la fijación ósea.

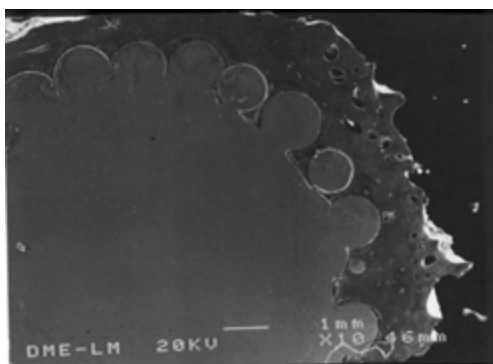


Figura 4.6. Osteointegración de la superficie recubierta de esferas de titanio en un implante dental

En la Figura 4.6 se puede observar la buena colonización del tejido óseo entre los huecos que quedan entre las esferas garantizando una buena fijación implante-hueso. Sin embargo, se puede observar en la misma Figura como hay esferas de diferentes tamaños y en algunos casos soldadas con muy poca superficie de conexión entre esferas. Es relativamente común que en la implantación algunas de las esferas se pierdan y queden sueltas en el tejido.

Otro de los inconvenientes de este tipo de implantes sinterizados es que para provocar la sinterización se debe alcanzar temperaturas muy elevadas, cercanas a los 1100°C , este calentamiento provoca un aumento en el tamaño de los cristales que forman el metal y se produce una disminución muy importante en las propiedades mecánicas del implante dental. Además, al sobrepasar la temperatura de la transformación alotrópica del titanio (996°C) desde la fase α a β y enfriar rápidamente se produce una nueva estructura que corresponde a la fase martensítica del titanio α' . Esta nueva fase también reduce la capacidad de deformación del metal y refuerza el carácter frágil del implante dental. En la Figura 4.7 se puede apreciar la diferencia del tamaño de los cristales en el titanio no sinterizado junto a la microestructura del mismo material una vez sinterizado, así mismo se puede apreciar la forma acicular de la fase martensítica del material sinterizado (Gil 2000).

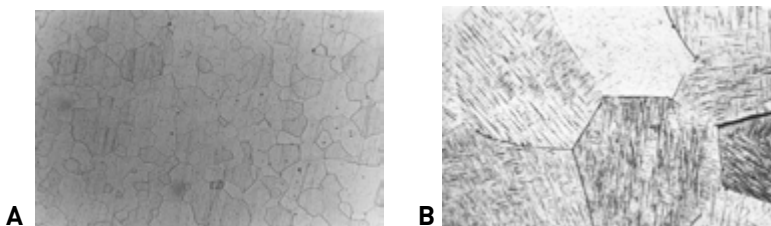


Figura 4.7. A. Estructura de titanio de fase α de un implante dental no sinterizado. B. Estructura martensítica α' con un mayor tamaño de grano de un implante dental de titanio sinterizado

Otro de los problemas que este tipo de implantes sinterizados han sido las fracturas prematuras por fatiga. La causa de este tipo de fallo se debe a que en el proceso de sinterización se producen ángulos vivos entre la esfera sinterizada y el sustrato. Estos ángulos son puntos de exaltación de tensiones, en donde se puede triplicar su valor y por tanto se pueden nuclear grietas que, con el efecto de las cargas cíclicas masticatorias, se propagan hasta la rotura del implante dental. En la Figura 4.8 se puede observar mediante microscopía electrónica de electrones retrodifundidos la estructura agrietada a diferentes aumentos.

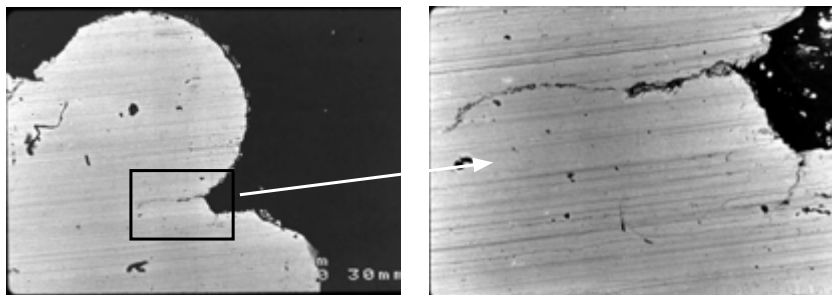


Figura 4.8. Imágenes de electrones retrodifundidos donde se puede observar una grieta en la soldadura de la esfera con el cuerpo del implante dental

4.4.3. Ataque ácido

Los metales son agregados policristalinos anisotrópicos, eso quiere decir que cada dirección cristalina tiene sus propiedades. El ataque ácido está basado en que los diferentes cristales del titanio se atacan más o menos dependiendo su orientación cristalina (Aparicio 2003). Por tanto, el ataque mediante ácidos concentrados provoca rugosidad en el titanio. Los ataques ácidos provocan una superficie rugosa con cantos más bien redondeados, como puede observarse en la Figura 4.9.

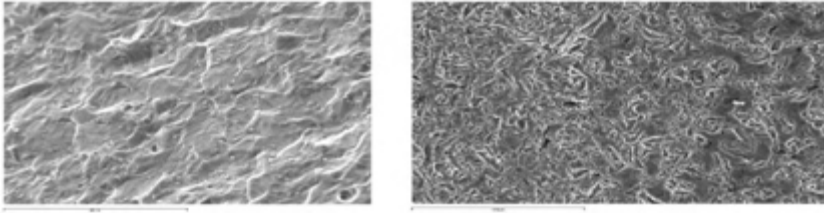


Figura 4.9. Superficie de un implante dental atacada mediante ácido

Uno de los principales problemas del método del ataque mediante ácido es que no podemos controlar la rugosidad, ya que la rugosidad obtenida dependerá del tamaño cristalino del titanio. La concentración del ácido no hará aumentar la rugosidad entendida como espacio entre picos, sino que aumentará la profundidad, es decir la distancia entre el pico y el valle, no siendo éste el parámetro que el osteoblasto tiene demasiada sensibilidad para su adhesión. Por tanto, no se pueden realizar procesos de optimización de la rugosidad.

Otro de los problemas que pueden surgir es la formación de los hidruros de titanio en el implante dental debido a la incorporación de grupos hidrógeno provenientes del ácido que ataca el titanio. El hidrógeno es el elemento más pequeño de la Tabla periódica y su difusión dentro del titanio ocurre a partir de los -14°C ; el hidrógeno se va incorporando y se va acumulando en las zonas donde dispone más espacio para almacenarse que son los límites de grano. Los hidrógenos monoatómicos pueden unirse y formar la molécula de hidrógeno H_2 que provoca un desprendimiento de energía y un aumento de volumen que provoca la fragilidad intergranular del titanio. Este tipo de fractura se le denomina “fragilidad por hidrógeno” y se considera una fractura catastrófica.

En la Figura 4.10 se puede observar una imagen de microscopía electrónica de transmisión en la que se aprecian capas de hidruros de titanio en los límites de grano del titanio. Para intentar evitar estos riesgos, se aconseja no aplicar soluciones ácidas muy concentradas, reducir el tiempo de ataque y disminuir la temperatura de la reacción con el fin de reducir la difusión del hidrógeno dentro del titanio.

Otra de las soluciones para evitar la presencia de hidruros de titanio es que después de los tratamientos de ataque ácido se haga un tratamiento térmico durante varias horas a 120°C para favorecer la salida del hidrógeno del titanio y evitar la formación de hidruros.

De todas formas, los ataques ácidos dan rugosidades de alrededor de 1 mm que es muy pequeña para la óptima adhesión de osteoblastos y este tratamiento se debe combinar con otros para tener una superficie con un grado de rugosidad mayor.

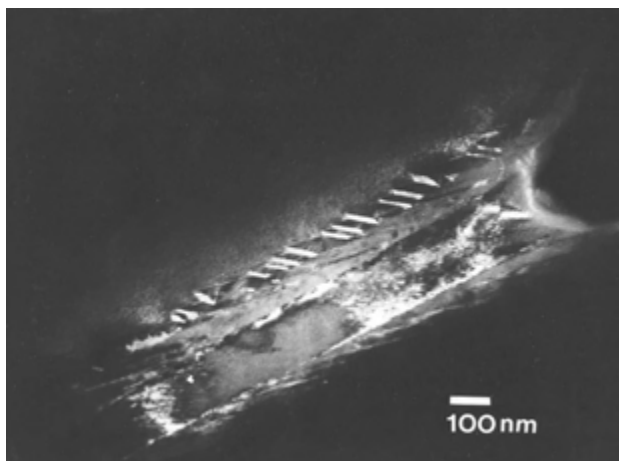


Figura 4.10. Hidruros de titanio observado mediante microscopía electrónica de transmisión. (Manero 2000)

4.4.4. *Proyección de partículas abrasivas (Shot Blasting)*

El *shot blasting*, también denominado granallado o arenado, consiste en proyectar partículas de elevada dureza a gran velocidad sobre la superficie del implante, lo que provoca la deformación plástica de la superficie dejándola rugosa. Es un método adecuado porque además de dar rugosidad superficial, limpia la superficie de contaminantes, corrige defectos superficiales y, debido al aumento de la tensión compresiva en las primeras capas del sustrato, aumenta la vida a fatiga del implante y aumenta su resistencia a la corrosión-fatiga.

Este método de obtención de superficies rugosas permite poder obtener la rugosidad deseada ya que el ingeniero tiene muchos parámetros para poder obtener el valor óptimo: naturaleza y tamaño de las partículas abrasivas, presión de proyección, diámetro de la pistola, distancia entre la pistola y el titanio... por este motivo es el método más utilizado en implantes dentales. En la Figura 4.11 podemos observar un equipo de *shot blasting*.

Para la homogeneización de la rugosidad obtenida es importante no reciclar el material abrasivo que impacta en la superficie de titanio ya que este va disminuyendo de tamaño y la reutilización provocará que la rugosidad vaya disminuyendo debido a que el tamaño de las partículas también disminuye. Como hemos visto en apartados anteriores, la rugosidad es un parámetro muy sensible en la adhesión celular osteoblástica y por ello debe controlarse de manera estricta.



Figura 4.11. Máquina de *shot blasting*

Una de las variables más importantes del arenado es la naturaleza de las partículas de proyección por diversos motivos: después del tratamiento superficial, limpieza, pasivado y esterilización del implante, siempre quedan restos de partículas procedentes del arenado que pueden interferir de forma determinante en la respuesta ósea, ya sea positiva o negativamente; y la magnitud de las tensiones residuales inducidas puede variar en función de las propiedades mecánicas (dureza y tenacidad) de las partículas. El tamaño de las partículas tiene su principal efecto en el valor de la rugosidad obtenida, pero también puede influir en la magnitud de las tensiones residuales inducidas.

Aparicio et al (Aparicio 2003, Gil 2007) estudiaron la influencia de la naturaleza de la partícula y del tamaño de la misma sobre la rugosidad y la adhesión celular. Se realizaron las proyecciones a una misma presión de proyección de 0,25 MPa, durante 5 s y con la misma morfología de partículas. Los materiales abrasivos fueron: Al_2O_3 , TiO_2 , ZrO_2 , eutéctico Al_2O_3 - ZrO_2 y SiC. Se estudiaron los tamaños de partículas habituales de 200, 600 y 900 μm .

Los resultados mostraron, como era de esperar, que a mayor tamaño de partícula mayor rugosidad obtenida y a mayor dureza (abrasividad) mayor rugosidad. Es por eso que los valores mayores fueron para el carburo de silicio (SiC) de 900 μm con una R_a de 7.39 μm . El mismo SiC para el tamaño de 600 μm , la rugosidad fue de 5.00 μm y para el tamaño de 200 μm fue de 2.24 μm . Para la alúmina (Al_2O_3) fue de 1.78 μm , 4,34 μm y 1,82 μm para los tamaños de 200, 600 y 900 μm , respectivamente. En la Figura 4.12 pueden observarse las topografías de la superficie de titanio granalladas con partículas de SiC y con Al_2O_3 . Se puede observar como la superficie es más agreste que las tratadas mediante ataque ácido. También, se ven con claridad en las micrografías, las partículas procedentes del arenado que han quedado incrustadas en la superficie de los discos. Es importante reseñar que se produce una disminución de las mismas cuando el titanio es limpiado y pasivado.

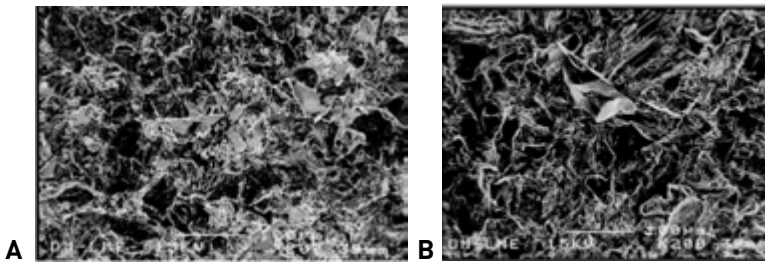


Figura 4.12. Implante dental de titanio granallado con partículas de 600 μm . A. Carburo de silicio. B. Óxido de aluminio

Los resultados obtenidos con el microanálisis de energía dispersiva de Rayos X demostraron que el tratamiento con TiO_2 no contaminó la superficie del implante de titanio con elementos ajenos, como era de esperar. Sin embargo, la rugosidad obtenida fue muy baja pasa de un estado original de 0.35 μm a 0.52 μm una vez granallado. Esto se debe a que el óxido de titanio tiene la misma dureza que el óxido de titanio del implante den-

tal, con lo que, al ser de la misma dureza, el daño o la rugosidad obtenida no presenta una diferencia significativa. Por lo tanto, aquellos implantes dentales que anuncian que han sido arenados con óxido de titanio se puede garantizar que su rugosidad sigue siendo tan baja como el estado original del titanio, con lo que desde el punto de vista biológico no se espera ningún cambio. En la Figura 4.13 se puede observar la rugosidad con la proyección de partículas de TiO_2 .

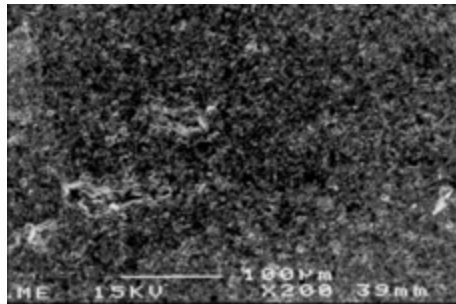


Figura 4.13. Rugosidad obtenida mediante granallado de óxido de titanio

El estudio *in vitro* de adhesión y proliferación celular osteoblástica realizado mostró que el tratado con alúmina de tamaño $600\ \mu\text{m}$ fue el que dio una mayor adhesión celular junto con los mayores niveles de osteocalcina, como puede observarse en la Figura 4.14.

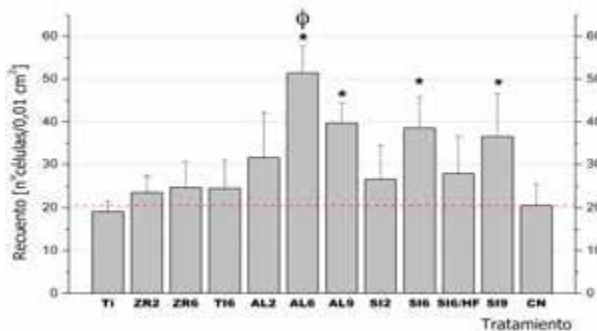


Figura 4.14. Adhesión celular osteoblástica sobre titanio con diferentes naturalezas abrasivas y diferentes tamaños de partícula

Se pudo observar los efectos sinérgicos de la naturaleza y el efecto del tamaño de la partícula, como puede observarse en la Figura 4.15. Uno de los aspectos interesantes es que se observa que los restos de alúmina que quedan en la superficie (aprox. 2-4%) favorecen el comportamiento biológico respecto al mismo material con la misma rugosidad, pero exento de partículas de alúmina. Este hecho ha sido comprobado por diferentes investigadores (Nogueras 2004, Aparicio 2007) y no hay una causa clara de esta “bioactividad” de la alúmina. Hay diversas teorías, una de ellas muestra que son partículas con alta carga negativa debido a los tres átomos de oxígeno que presentan y que facilita la adsorción de las proteínas que hacen migrar a los osteoblastos; otra teoría es que las partículas de alúmina actúan como una “semilla” ya que las estructuras guardan una cierta similitud a las patitas y por tanto favorecen el comportamiento biológico.

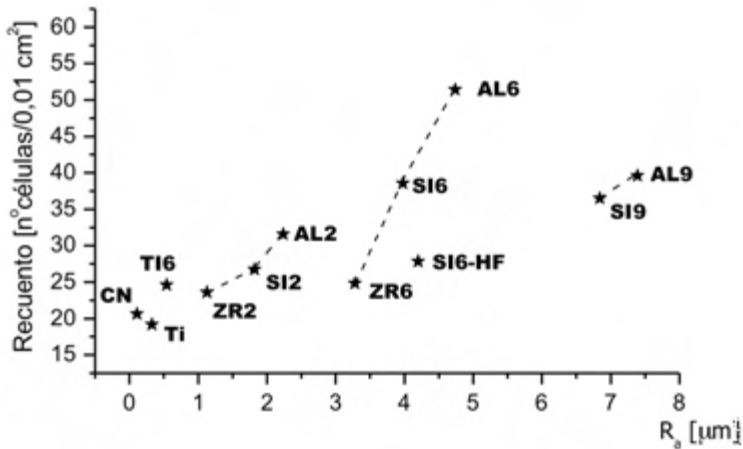


Figura 4.15 Contaje de células osteoblásticas en función de la rugosidad, de la naturaleza y tamaños de partículas

Se puede observar en la Figura 4.16 una célula osteoblástica en la superficie de un implante liso. La célula está extendida sobre la superficie, donde se aprecian las rayas de mecanización. En la

Figura 4.17 se muestra una célula sobre la muestra tratada con TiO_2 . Se puede observar que la célula está como en el caso anterior extendida sobre la superficie y con poca actividad dorsal, indicando una baja actividad celular. En la Figura 4.18 se observan células en la superficie del implante tratado con Al_2O_3 . Las células están más desarrolladas que en los casos anteriores presentando actividad dorsal y filopodios que se agarran en la rugosidad del titanio, imagen de una excelente interacción con el biomaterial. Este hecho, no se apreciaba en la tratada con TiO_2 debido a la poca rugosidad obtenida con este tipo de partículas. En las Figuras 4.19 se aprecian células con gran actividad dorsal, sobre las superficies tratadas con SiC, hecho concordante con los resultados que se presentan como las células con la mayor concentración de osteocalcina de las estudiadas. Sin embargo, la proliferación celular es menor que en el caso del tratamiento con Al_2O_3 .

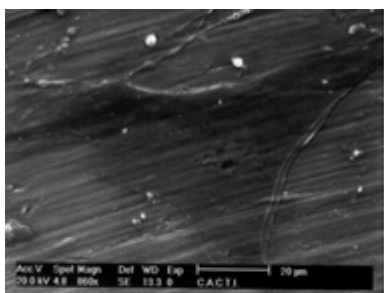


Figura 4.16. Osteoblasto en la superficie lisa del titanio

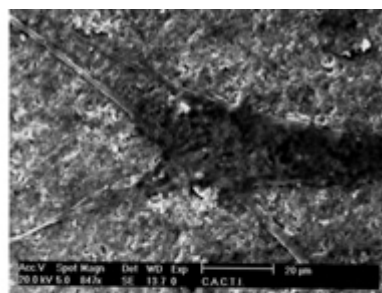


Figura 4.17. Célula en la superficie de titanio arenado con TiO_2

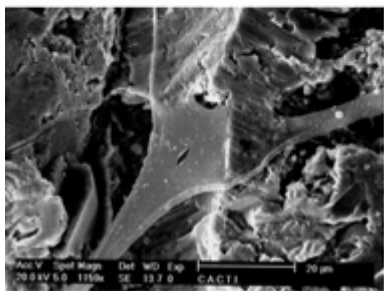


Figura 4.18. Célula en la superficie de titanio arenado con Al_2O_3

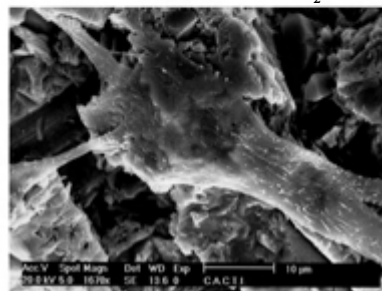


Figura. 4.19. Célula en la superficie de titanio arenado con SiC

Así pues, el grupo tratado con Al_2O_3 y $600\text{ }\mu\text{m}$ permite una óptima adherencia celular, estadísticamente significativa respecto al resto de tratamientos. Además, presenta altas concentraciones de osteocalcina, lo cual es muy importante ya que indica que no sólo hay muchas células sobre la superficie, sino que, además, se desarrollan adecuadamente y con rapidez. De todo ello, resulta que este tratamiento parece ser el más adecuado para mejorar la osteointegración de los implantes de titanio y por lo tanto, la rugosidad óptima sería del orden de $R_a = 2\text{--}4\text{ }\mu\text{m}$. En el capítulo siguiente veremos la conveniencia de ir hacia las franjas más bajas de rugosidad para perjudicar el crecimiento de bacterias, buscando el mejor compromiso entre la rugosidad mejor para la osteointegración con la peor rugosidad para la formación de placa bacteriana (Aparicio 2009).

La respuesta histológica en los estudios de colocación de implantes dentales con diferentes superficies en minipigs durante diferentes tiempos muestra que los valores de osteointegración son claramente superiores a los implantes dentales control (Ctr) y a los de ataque ácido (E). Los valores de *bone index contact* a cuatro semanas son de alrededor del 40% y entre 6 y 10 semanas ya alcanzan valores cercanos al 70%, como puede observarse en la Figura 4.20.

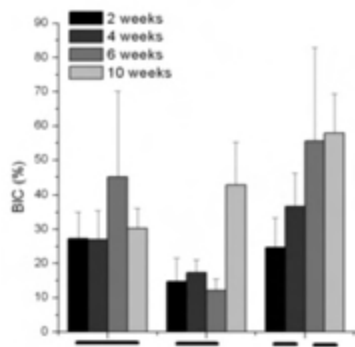


Figura 4.20. Bone index contact en función del tiempo de implantación en minipigs para implantes control (Ctr), atacados con ácido (AEtch) y granallados con alúmina de $600\text{ }\mu\text{m}$ (GBlast)

En la Figura 4.21a se puede apreciar las histologías del implante dental arenado con alúmina, donde por los resultados histológicos y desde osteointegración podría decirse que los implantes dentales podrían ser cargados a partir de las 4 semanas de implantación dental. En las otras superficies y según los valores obtenidos de osteointegración se deberían cargar sobre las 10 semanas de implantación.

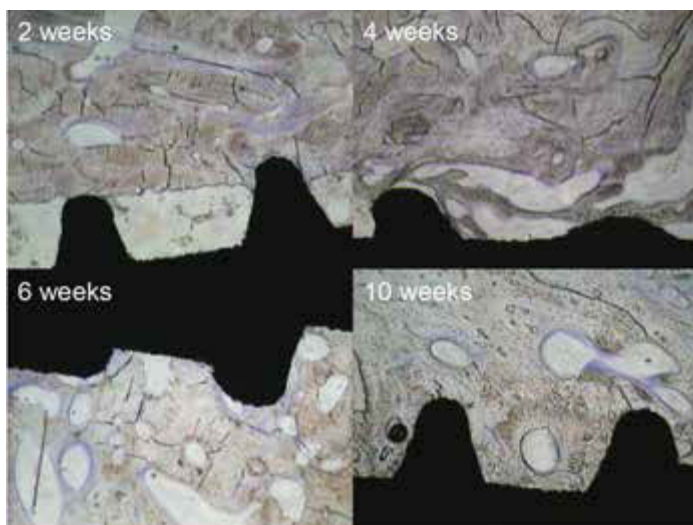


Figura 4.21a. Histologías de los implantes dentales granallados a los diferentes tiempos de implantación

Cuando se observó el buen comportamiento biológico de los implantes rugosos mediante *shot blasting*, se estudiaron cómo serían los comportamientos a largo plazo de dichos implantes, cómo se degradarían químicamente y mecánicamente, por lo que se hicieron estudios de corrosión y de fatiga.

• Corrosión

Cuando comparamos la resistencia a la corrosión entre el material tratado con SiC y el tratado con Al_2O_3 , se aprecia un comportamiento más inerte para el tratado con partículas de

Al_2O_3 , como se aprecia en la Figura 4.21b, donde las densidades de corriente en el caso del SiC son más de un orden de magnitud mayores que en el caso de Al_2O_3 . Se debe decir que los valores de resistencia a la corrosión son muy elevados para ambos materiales ya que estamos a niveles de intensidad de corriente de microamperios por centímetro cuadrado de superficie (Aparicio 2003).

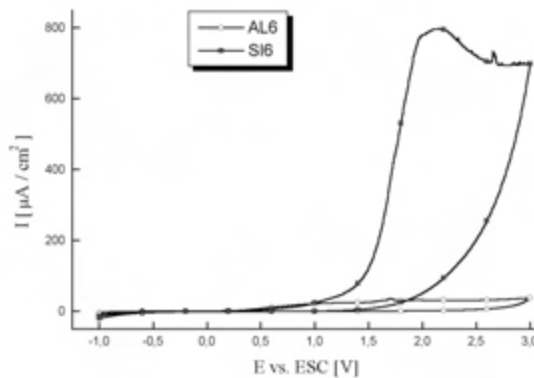


Figura 4.21b. Curvas de corrosión para el material tratado con SiC y Al_2O_3 de tamaño 600 μm . (SI 6 y AL6 respectivamente)

Por tanto, se puede concluir respecto a la corrosión del material con tratamiento de *arenado* con partícula de alúmina que reduce la resistencia a la corrosión de manera muy leve y presenta mejores valores de resistencia a la corrosión que muchos otros metales utilizados en aplicaciones endoóseas.

• Fatiga

Un beneficio adicional también muy importante es el aumento a la vida a fatiga de los materiales a los que se les ha sometido un tratamiento de arenado. El tratamiento de proyección de partículas abrasivas produce un estado compresivo en la superficie del metal que hace que las grietas por fatiga (que se gene-

ran en la superficie) se retrasen en su nucleación, produciendo una mayor vida a fatiga. En este sentido, es muy importante que el tratamiento de *arenado* llegue a la saturación, es decir, que toda la superficie esté impactada y por tanto toda la superficie esté en un campo de tensión compresivo.

Además del aumento de vida a fatiga por el estado de tensiones residuales compresivas en la superficie del implante dental, la proyección de partículas en la superficie sella algunos defectos propios de la mecanización, posibles rebabas, anclajes de la máquina herramienta y por tanto también en este aspecto mejora el comportamiento mecánico a largo plazo. En la Tabla 4.5, se muestra el número de ciclos a fractura (N_f) y la deformación plástica acumulada (ϵ_{cum}) para las microestructuras de fase α con y sin tratamiento de arenado. Se puede apreciar la mayor vida a fatiga del material tratado mediante *shot blasting*, observándose mediante Microscopía Electrónica de Barrido, inicios de grietas en la superficie para la muestra sin tratamiento de arenado y la nucleación de grietas a 25 a 40 μm de la superficie en las muestras tratadas con proyección de partículas (Figuras 4.22 y 4.23, respectivamente). Este diferente comportamiento en la nucleación de grietas es un factor decisivo que contribuye al aumento de la vida a fatiga por el *arenado* en las dos microestructuras estudiadas.

Tabla 4.5. Número de ciclos a fractura (N_f) y deformación plástica acumulada (ϵ_{cum}) del implante dental con y sin tratamiento de arenado

Material	N_f	ϵ_{cum}
Titanio α	35115 $\pm$ 1200	3.7 $\pm$ 0.8
Titanio α con <i>arenado</i>	51578 $\pm$ 2890	2.9 $\pm$ 0.5

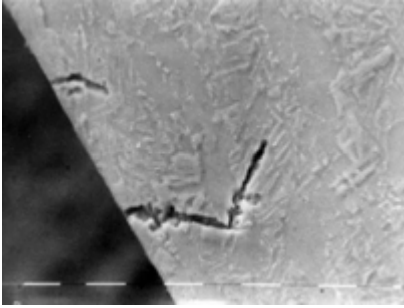


Figura 4.22. Nucleación de grieta por fatiga en la superficie de un implante sin tratamiento de arenado

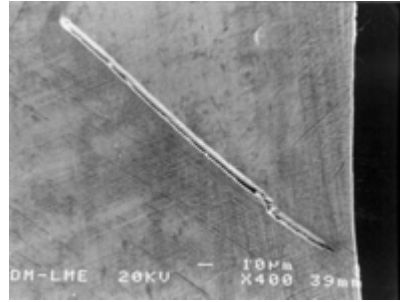


Figura 4.23. Nucleación de grieta por fatiga a una distancia de la superficie de un implante con tratamiento de arenado

Algunas marcas comerciales de implantes dentales combinan dos técnicas de superficie, un granallado con partículas abrasivas que les da una rugosidad microestructural y después un ataque ácido que le proporciona un grabado a escala nanométrica. Como se ha podido demostrar (Gil 2009) el que otorga las propiedades biológicas y mejoras mecánicas es el granallado y no el ataque ácido, que actúa como un accesorio del tratamiento de superficie. Cuando se hacen los ensayos in vivo entre titanio granallado y granallado con ataque ácido en el *Bone Index contact* no se aprecian diferencias estadísticamente significativas.

4.4.5. Superficies de hidroxiapatita obtenidas mediante Plasma Spray y ablación laser

Este método se basa en realizar una proyección de plasma de hidroxiapatita sobre el implante dental de titanio, dando lugar a un implante dental bioactivo. Este proceso se basa en la inyección de polvo de hidroxiapatita en un plasma o chorro de gas ionizado (10.000°C). El chorro de gas lanza el fosfato de calcio hacia el implante, donde solidifica en la superficie. Un esquema de la metodología se puede observar en la Figura 4.24.

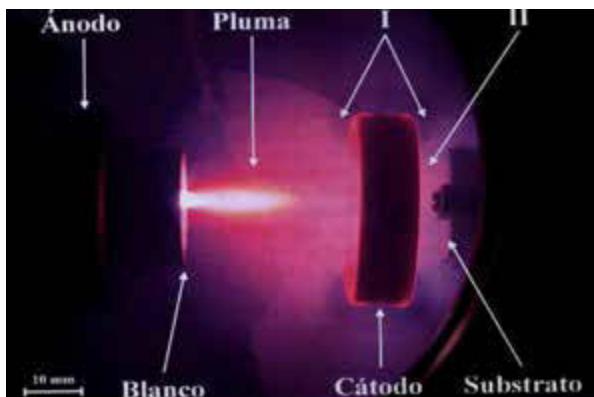


Figura 4. 24. Dispositivo de la tecnología del plasma spray

El anclaje del fosfato de calcio es por unión mecánica a la superficie y por ello es recomendable que el implante dental haya sido arenado para tener una rugosidad previa que favorezca la unión.

Esta técnica que ha sido más utilizada para el depósito de hidroxiapatita también fue utilizada para dar rugosidad a implantes dentales de titanio proyectando plasma de titanio. En la Figura 4.25 puede observarse dos imágenes de implantes dentales con plasma spray de titanio. Se puede observar que con titanio la unión es mayor con el sustrato ya que en la superficie del implante dental hay una refusión local que suelda el titanio proveniente de la proyección. Se detectaron algunos de los problemas que se comentaron en el método de la sinterización de esferas de titanio, así como el desprendimiento de muchas esferas de titanio al final de la proyección debido a que la bajada de temperatura provoca que en el camino de proyección se solidifique la proyección en forma de esferas y estas quedan muy débilmente unidas al cuerpo del implante dental.

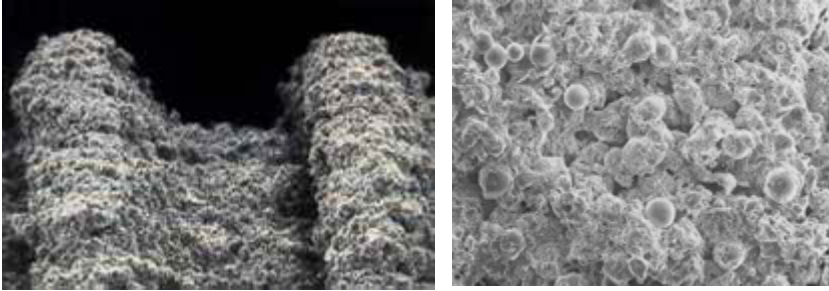


Figura 4.25. Implantes dentales recubiertos de plasma spray de titanio

En un primer momento, fueron muchos los artículos científicos que ofrecían grandes resultados de osteointegración de los implantes dentales bioactivos mediante plasma spray de hidroxiapatita: se apreciaba que en cuatro semanas se producía tejido óseo alrededor del implante dental. Sin embargo, no tardaron en aparecer artículos científicos reportando que cuando el tiempo era superior a este se producía un descenso importantísimo de osteointegración hasta el fallo del implante dental, en muchos casos el implante dental se desprendía y aparecía desnudo sin tejido óseo a su alrededor ni tampoco con la capa bioactiva (Gil 2011).

En los estudios que se realizaron, se pudo comprobar mediante difracción de Rayos X que la capa bioactiva no era de hidroxiapatita sino de un fosfato de calcio amorfo, es decir sin orden cristalino. Parecía lógico que desde un plasma de fosfato a 10.000°C proyectado a una superficie de titanio a 20°C no diera tiempo en el proceso de solidificación de formar una estructura cristalina complicada como es la hidroxiapatita. Por tanto, lo que teníamos en la superficie no era hidroxiapatita –el fosfato de calcio más insoluble– sino un fosfato de calcio amorfo, que como todos los amorfos tiene una buena solubilidad en medio acuoso. Lo que ocurría es que las citoquinas detectan los fosfatos y los calcio y provocaban la migración de las células osteoblásticas que se adherían a la capa amorfa y por tanto la osteointegración crecía con el tiempo. Pero al mismo tiempo la

capa de fosfato de calcio amorfo se iba disolviendo y se producía una separación espacial entre la superficie de titanio desnuda y el tejido óseo que había crecido alrededor del fosfato de calcio amorfo, ahora disuelto. Este hecho provocaba la drástica disminución de la osteointegración.

Este hecho se favorecía ya que el titanio y la capa de fosfato de calcio no tenían un enlace químico que los uniera de manera estable sino anclajes mecánicos en pocos puntos del cuerpo del implante dental. En la Figura 4.26 se puede observar un corte longitudinal del implante dental donde se aprecia la separación del recubrimiento. Estos espacios eran puntos muy favorables de presencia de bacterias, lo que también provocaba importantes infecciones y periimplantitis.

Asimismo, se apreciaba en la capa de fosfato de calcio numerosas grietas que mostraban su falta de estabilidad estructural. Esta fisuración provenía del elevado choque térmico que se provoca en el material cerámico dado el gran gradiente de temperaturas entre el plasma y la temperatura del sustrato (Lázaro 2010)

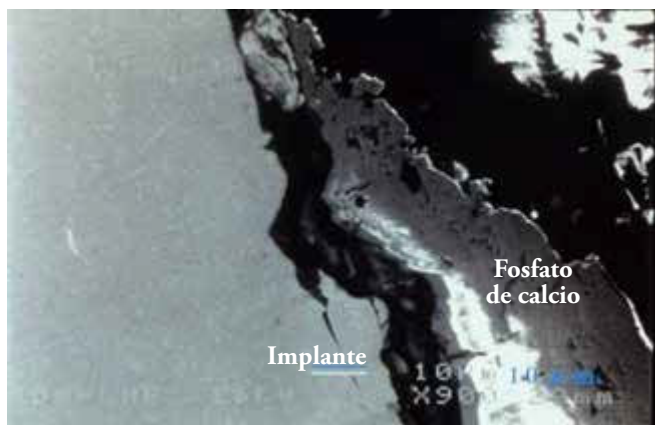


Figura 4.26. Sección longitudinal de un implante dental con un recubrimiento de fosfato de calcio

Los fracasos fueron muy numerosos y las autoridades sanitarias desaconsejaron este tipo de implantes dentales bioactivos. Sin embargo, surgieron nuevas técnicas para lograr depósitos de fosfatos de calcio en los implantes dentales de titanio. Una de ellas fue la ablación láser.

La ablación láser utiliza la radiación láser como fuente de energía para evaporar hidroxiapatita y depositar capas delgadas en el sustrato metálico. La composición química, el grosor de la capa y la cristalinidad son controladas por la energía de la fuente láser. En este procedimiento la velocidad de depósito es menor y se logra una mayor cristalinidad en el fosfato de calcio y en consecuencia más insoluble. Asimismo, el recubrimiento se hace a una velocidad más lenta y existe una mayor unión entre la capa bioactiva y el titanio, aunque sigue sin existir un enlace químico que garantizara una buena continuidad en estado sólido (Ginebra 2004) (Figura 4.27).

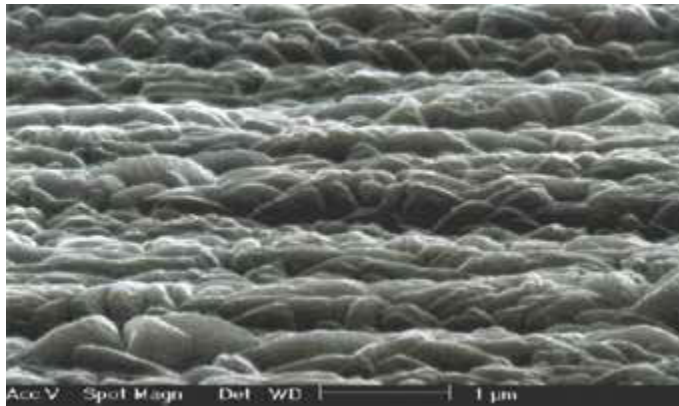


Figura 4.27. Implante dental recubierto por fosfato de calcio mediante ablación láser

Este método daba mejores resultados que el plasma spray de titanio, pero el tiempo de elaboración del recubrimiento en cada implante dental era tan largo que económicamente no salía

rentable. Otro de los problemas que surgieron con este proceso fue que la energía era tan elevada para provocar el depósito de fosfato de calcio que era capaz de ionizar el agua en protones e hidroxilos. El problema se producía por la difusión de los hidrógenos al interior del titanio por difusión que provoca fragilización por hidrógeno de los implantes dentales.

4.4.6. *Superficies bioactivas mediante tratamiento termoquímico (ContacTi)*

El objetivo de este tratamiento es que el implante dental sea rugoso obtenido mediante granallado de alúmina, en el que vemos que la osteointegración era muy favorable a partir de las 4 semanas y forma una capa bioactiva para acelerar el proceso de osteointegración. Se trata de conseguir una capa apatítica en superficie, que tuviera el mismo contenido mineral que el hueso humano y que no sea un recubrimiento, sino que la unión con el óxido de titanio del anodizado del implante dental sea un enlace químico fuerte para evitar los desprendimientos y la falta de fiabilidad de la capa bioactiva.

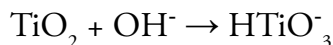
Además, la capa de apatita debía ser cristalina para evitar las posibles disoluciones con los medios fisiológicos. Se trata de hacer una capa bioactiva y que sea osteoinductora, que pueda inducir la formación de hueso desde la superficie del implante dental. Asimismo, la capa no debe variar la rugosidad del implante granallado ya que esta rugosidad nos garantiza desde el punto de vista morfológico una buena respuesta biológica. La capa rugosa multiplica casi 10 veces la superficie específica en la que puede generarse hueso y asegura una buena fijación mecánica. Ahora, queremos que la fijación biológica y la aceleración de la formación de hueso sea catalizada por esta nueva capa.

Hay diferentes métodos que fueron estudiados para conseguir la deposición química de apatita sobre titanio, como son los métodos de T. Kokubo et al. (T.Kokubo, F.Miyaji, H.M.Kim y T.Nakamura. “*Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metals*. *J.Am.Ceram.Soc.* 79 (4)(1996) 1127-29), C. Ohtsuki et al. (C.Ohtsuki, H.Iida, S.Hayakawa y A.Osaka. “*Bioactivity of titanium treated with hydrogen peroxide solutions containing metal chlorides*”. *J.Biomed. Mater.Res.* 35,(1997), 39-47) sol-gel de P. Li et al. (P.Li y P.Ducheyne. “*Quasi-biological apatite film induced by titanium in a simulated body fluid*”. *J.Biomed. Mater.Res.* 41 (1998) 341-348), de SIM - Surface Induced Mineralization de A. Campbell et al. (A.A.Campbell, G.E.Fryxell, J.C.Linehan y G.L.Graff “*Surface-induced mineralization : A new method for producing calcium phosphate coatings*”. *J.Biomed. Mater.Res.* 32, (1996) 111-118), método de SCS - Supersaturated Calcification Solution de K. De Groot et al. (K.de Groot, H.B.Wen, J.R.de Wijn, Q.Liu y F.Z.Cui “*A simple method to prepare calcium phosphate coatings on Ti6Al4V*”. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* 8 (1997) 765-770). De entre estos procedimientos, el que ha dado mejores resultados ha sido el método de Kokubo et al., además de ser uno de los más sencillos.

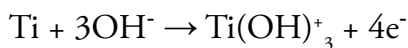
Los implantes de titanio son tratados con una solución de NaOH (5M) a una temperatura de 60°C durante 24 horas para formar un gel de titanato de sodio. Luego se limpian en agua destilada y se secan a 40° C durante 24 horas. Después sigue un tratamiento térmico para que el gel pase a ser más denso y así mejorar la adhesión entre éste y el titanio. La adhesión aumenta con la temperatura, pero para temperaturas superiores a 600°C el gel cristaliza en un alto porcentaje, lo que retarda el posterior proceso de deposición de apatita sobre la superficie. El mecanismo de formación de apatita depende de la migración de los iones de sodio, procedentes del hidrogel

de titanato de sodio formado en la superficie del Ti c.p. después de su tratamiento con NaOH (Figura 4.28).

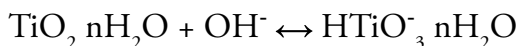
Durante el tratamiento con hidróxido de sodio, el óxido de titanio que protege la superficie se disuelve parcialmente para formar una solución alcalina debido al ataque corrosivo de los grupos hidroxilos.



Al mismo tiempo que se desarrolla esta reacción, el titanio se hidrata según las reacciones siguientes



Si el ataque de los grupos hidroxilos continúa sobre el TiO_2 ya hidratado, se producen hidratos con cargas negativas en la superficie de las muestras.



Estas moléculas cargadas negativamente se combinan con iones de sodio en la solución acuosa lo que resulta en la formación de una capa de hidrogel de titanato de sodio. Durante el tratamiento térmico, este hidrogel se deshidrata y se densifica para formar una capa de titanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_5\text{O}_{11}$) estable y amorfo. Cuando se sumerge en *Simulated Body Fluid* (solución que contiene una concentración muy cercana al plasma sanguíneo humano, como puede observarse en la Tabla 4.6) se

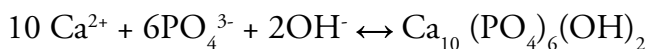
hidrata otra vez y se transforma en un hidrogel de TiO_2 por una liberación de iones de sodio de la capa de titanato de sodio a la solución de SBF.

Es decir, el titanato sódico al entrar en contacto con el medio fisiológico, hace que el sodio se disuelva y los cationes monovalentes de sodio se vayan a la solución. Hay que recordar que todas las sales de sodio son solubles. El implante dental queda como un anión, titanato con una carga negativa y el catión sodio con carga positiva se va a la disolución. Por las leyes de la termodinámica, el sistema intenta ir hacia un estado electroneutro y por ello el titanato busca cationes en la solución. Los cationes Ca^{2+} van hacia el implante dental, pero se produce un exceso de carga positiva en la superficie que debe ser compensada con aniones, y el que se encuentra en la solución es el fosfato PO_4^{3-} pero ahora hay un exceso de carga negativa ya que los fosfatos tienen tres cargas negativas; el proceso continúa en este sentido y lo que estamos formando son fosfatos de calcio enlazados químicamente en la superficie del implante dental y cristalinos. Si el hidrogel se cristaliza, la liberación de estos iones va a tardar más tiempo, lo que retarda todo el proceso de nucleación de la apatita.

Tabla 4.6. Concentración iónica (mM) del SBF y del plasma sanguíneo humano

Ion	SBF	Plasma humano
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	147.8	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5

El paso de liberación de sodio está acompañado por un cambio de iones con H_3O^+ del SBF que resulta en un aumento del pH de la solución. El aumento del pH produce un aumento del producto de actividad iónica de la apatita, lo que resulta en la rápida deposición de la misma sobre la superficie de titanio según la reacción de equilibrio siguiente:



Con esta reacción la ratio de supersaturación con respecto a la apatita en el SBF, que ya antes de sumergir los substratos es fuertemente supersaturado, aumenta aún más. Éste es un proceso que hace que la titania hidratada induzca la nucleación de apatita sobre la superficie del titanio. Gracias a la supersaturación, muchos núcleos de apatita se forman como bolas pequeñas por toda la superficie del Ti c.p. Una vez la nucleación ha empezado, los núcleos crecen espontáneamente, consumiendo los iones de calcio y de fosfato que contiene el SBF.

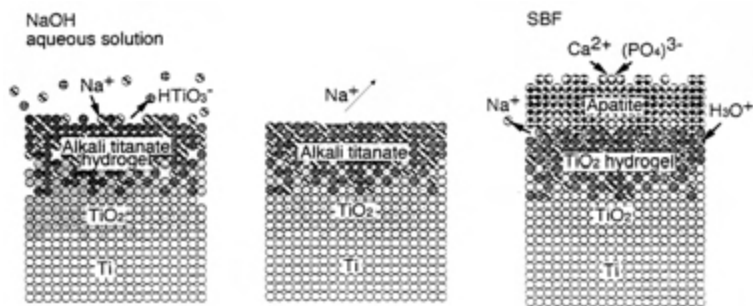


Figura 4.28. Mecanismo de formación de apatita con el método termoquímico

La capa de apatita formada en la superficie de las placas de titanio muestra gradientes en la composición desde el extremo

exterior, con la titania hidratada, a través del óxido de titanio, hasta el titanio puro. Este fenómeno de gradientes conlleva a que no sólo haya un fuerte enlace entre la apatita y el titanio sino a que haya también un uniforme gradiente de tensiones desde el hueso hasta el implante *in vivo*

Las observaciones en el *Environmental Scanning Electron Microscopy* mostraron que, después de los tratamientos químicos y térmicos, se creó una estructura esquelética, porosa, en la superficie de las placas tratadas con NaOH (Figura 4. 29). Esta estructura se encuentra también sobre las partículas de Al_2O_3 y de SiC, que habían quedado encastadas en la superficie del Ti c.p. después del tratamiento de arenado (Figuras 4.30). Esta estructura será el sustrato para el crecimiento de la capa apatítica. En la Figura 4.31 se muestra el diagrama de difracción de Rayos X rasantes de esta capa formada en las placas de titanio lisas antes de ser sumergidas en SBF. Este difractograma confirma que la estructura esquelética observada corresponde a titanato de sodio.

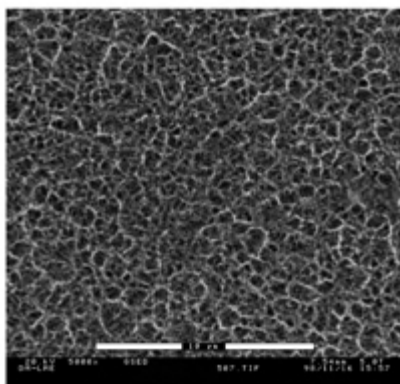


Figura 4.29. Estructura de titanato de sodio sobre una placa lisa

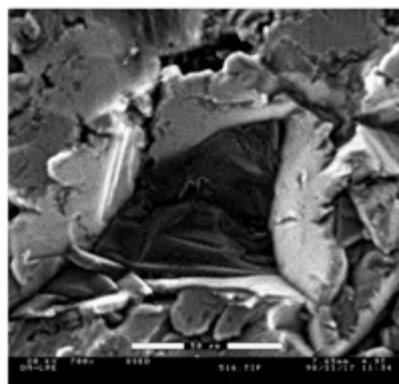


Figura 4.30. Estructura de titanato de sodio sobre una partícula de SiC.

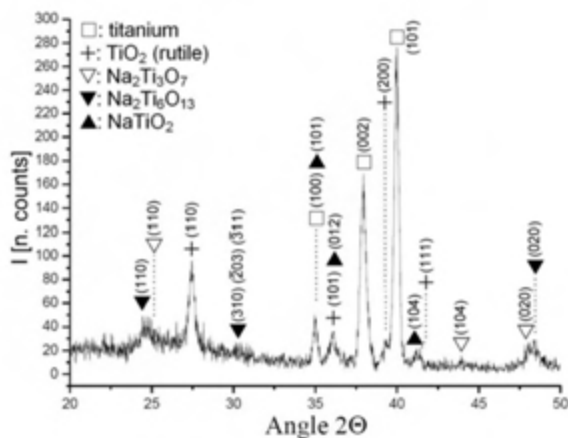


Figura 4.31. Difractograma de rayos X de la placa de titanio después del tratamiento con NaOH

Después de realizar la inmersión en SBF se pudieron observar en ciertos puntos de las placas rugosas que coincidían con cavidades o huecos propios de la rugosidad, la formación de cristales de apatita, como puede observarse en la Figura 4.32. Estos primeros puntos de nucleación de la apatita seguramente son debido a la concentración local de cargas negativas por la salida de los cationes de sodio. La nube electrónica negativa favorece la difusión de los cationes de calcio precursores de lo que serán los cristales de apatita. La formación de apatita es continua hasta que queda recubierta toda la estructura de la capa de apatita (Figura 4.33). En la Figura 4.34 se puede apreciar el difractograma de Rayos X donde se demuestra que la capa es apatítica.

Se ha podido comprobar que aquellas muestras que fueron granalladas con partículas de SiC no se observaba más que la estructura esquelética de titanato de sodio. Parece que la presencia de silicio inhibe la formación de los cristales de apatita.

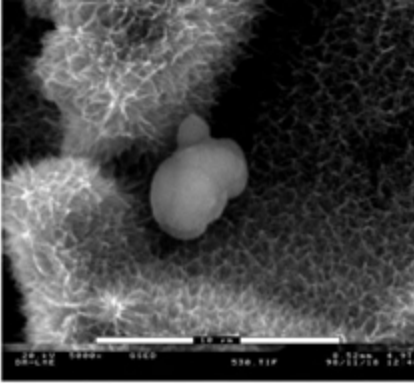


Figura 4.32. Apatita en implante rugoso tratado con Al_2O_3

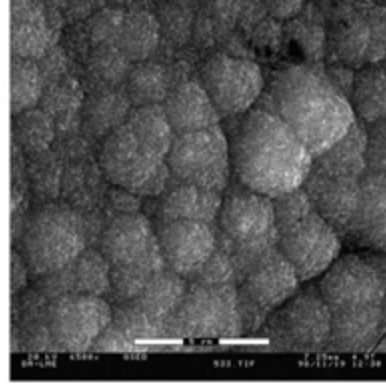


Figura 4.33. Capa homogénea de apatita

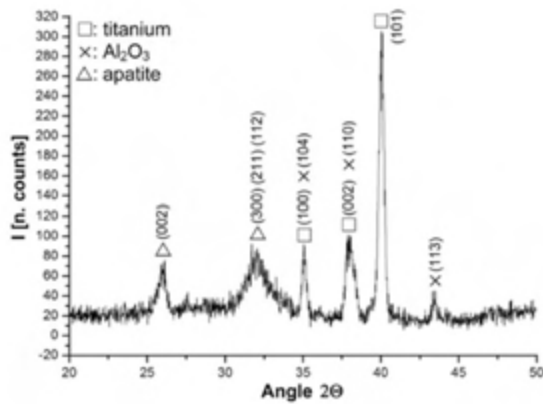


Figura 4.34. Difractograma de Rayos X del implante dental con la capa de apatita cristalina

Los difractogramas de rayos X rasantes confirmaron que la apatita crece con el tiempo del tratamiento con SBF. Uno de los resultados más importantes de este estudio es que la apatita crece con la misma cinética sobre toda la placa. Es decir, la capa no va a alcanzar un aspecto liso con el tiempo, sino que la rugosidad va a mantenerse durante el proceso de cristalización (Tabla 4.7).

Tabla 4.7. Valores de Rugosidad (Ra en μm) para las muestras estudiadas.*** D. est = Desviación estándar**

Placas	Antes tratamiento		Método termoquímico	
	R _a medio	D. est.	R _a medio	D. Est
Lisa	0,07	0,02	0,38	0,16
Al ₂ O ₃	3,93	0,21	3,88	0,21
SiC	3,66	0,27	3,84	0,21

Así pues, se ha demostrado que se puede utilizar el método de Kokubo et al. (Kokubo 1996, 1997) para depositar químicamente capas homogéneas de apatita sobre de implantes dentales de titanio rugoso tratado con partículas de óxido de aluminio, lo cual permite controlar la rugosidad final obtenida ya que la cristalización no altera los valores de Ra para las placas rugosas. En la Figura 4.35 se puede observar cómo la capa de apatita reproduce la rugosidad de los implantes dentales. El hecho de que la rugosidad se mantenga, deja abierta la posibilidad de que la fijación de los implantes dentales se pueda mejorar a largo plazo; por un lado, porque las propiedades mecánicas de la pieza (vida a fatiga, resistencia a la corrosión, etc.) mejoran con el tratamiento de arenado y el implante se fija mecánicamente cuando el hueso crece dentro de los hoyuelos en su superficie.

Otro aspecto ventajoso que presenta la capa homogénea de apatita es que aísla las partículas que han quedado incrustadas en la superficie después del tratamiento de arenado. De esta manera, se supone que se pueden evitar en gran medida los posibles efectos contaminantes de las partículas y que la liberación de iones disminuirá y/o desaparecerá por completo.

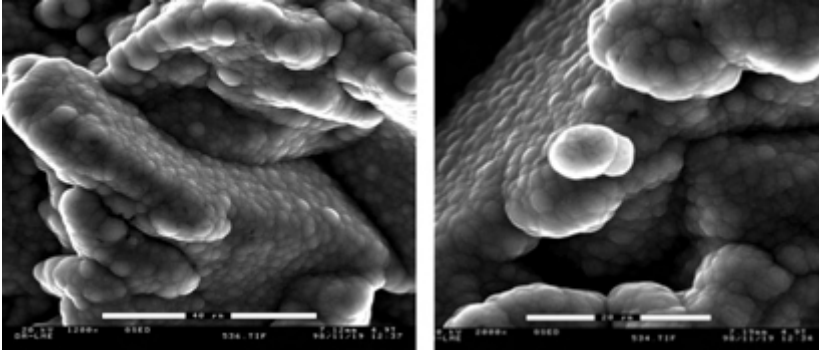


Figura 4.35. Capa homogénea de apatita sobre implante dental de titanio, arenado con Al_2O_3 . La rugosidad se mantiene respecto al estado inicial

La respuesta *in vitro* de osteoblastos humanos sobre titanio rugoso y bioactivo fue muy buena con contajes de células en el primer día muy superior respecto a los implantes no bioactivos, lo que muestra una rápida y eficaz adhesión celular. Este resultado sugiere que este tipo de superficies estimula la adhesión debido al efecto acumulativo que sobre ella ejerce tener una superficie que es altamente rugosa (hecho que ya se comprobó en los estudios *in vitro* previos) y muy reactiva, al haber sido tratada termoquímicamente. Esto se debe a la gran energía superficial de estos sustratos, lo cual influencia la adsorción de proteínas sobre ellos, paso previo que condiciona de forma significativa la interacción que tiene la superficie con las células.

La formación de la matriz extracelular es el último evento en la diferenciación celular y ésta es esencial para la osteointegración del implante dental. El hecho de que los valores de diferenciación celular sean superiores para los implantes rugosos y bioactivos puede ser un claro indicador de la más rápida formación y mineralización de esta matriz extracelular. Como resultado, cabe esperar que la osteointegración a corto plazo del material se acelere debido al tratamiento de arenado con el proceso termoquímico. Los valores de fosfatasa alcalina (ALP) en los im-

plantas bioactivas son siempre superiores a los de los implantes no bioactivos. Este hecho también demuestra el buen comportamiento de las células ya que la vitamina D está ampliamente reconocida como un estimulador de la diferenciación osteoblástica.

La morfología de las células (Figuras 4.36, 4.37) también demuestra el magnífico comportamiento fisiológico de los osteoblastos sobre los sustratos rugosos, tanto bioactivos como no, pero la mayor actividad dorsal de las mismas en los sustratos rugosos y bioactivos es un indicador de la mejor diferenciación de las mismas.

Así pues, como conclusión de este trabajo se puede decir que las superficies de Ti c.p. que son rugosas y bioactivas obtenidas gracias a un granallado más un tratamiento termoquímico biomimético, provocan un mejor adhesión y diferenciación osteoblástica. Este hecho puede jugar un papel importante en la rápida formación de la matriz extracelular y, como consecuencia, en una osteointegración a corto plazo acelerada.

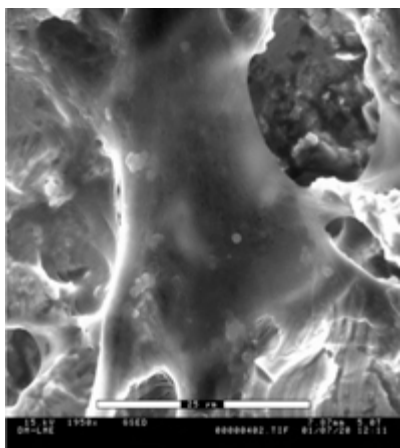


Figura 4.36. Osteoblasto humano sobre una superficie rugosa arenada con Al_2O_3

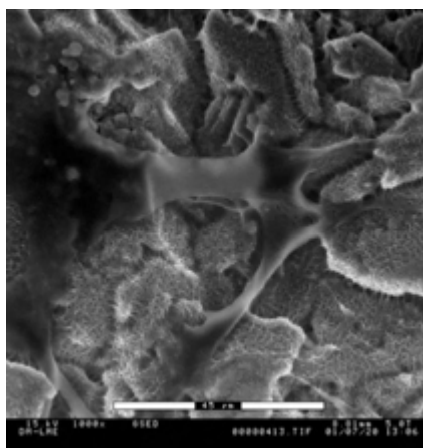


Figura 4.37. Osteoblasto humano sobre una superficie rugosa y bioactiva arenada con Al_2O_3

Los resultados de la prueba in vivo mediante implantaciones en mandíbulas de minipigs durante 3 días, 1, 2, 3 y 10 semanas se muestran en la Figura 4.38. Los implantes dentales colocados fueron control (CTR), ataque ácido (AETch), granallados con alúmina (GBlasT) y los mismos granallados, pero con formación de capa bioactiva (2Steps). El porcentaje de osteointegración temprana en los implantes bioactivos mejoró significativamente en comparación con todos los demás tratamientos de superficie entre el día 3 y la semana 3 (prueba de Fisher: $p < 0,05$). El valor de osteointegración alcanzado en la semana 2 se mantuvo hasta el final del experimento sin ningún cambio significativo (% de contacto directo $\gg 85\%$). Los implantes granallados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el % de contacto directo entre las semanas 1, 2 y 3 semanas, alcanzando al final del estudio (10 semanas) el mismo % de contacto directo que los implantes bioactivos. Estos resultados indican una aceleración del crecimiento óseo en contacto directo con la superficie del implante, desde las primeras etapas de la colocación. Este hecho proporcionó una buena estabilización primaria a todos los implantes, incluso antes de que los tejidos duros comenzaran a regenerarse significativamente.

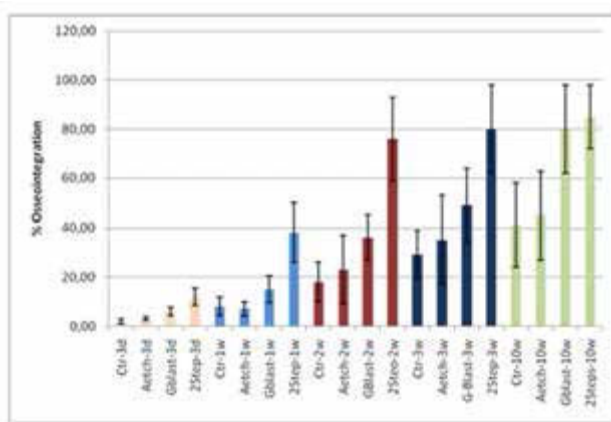
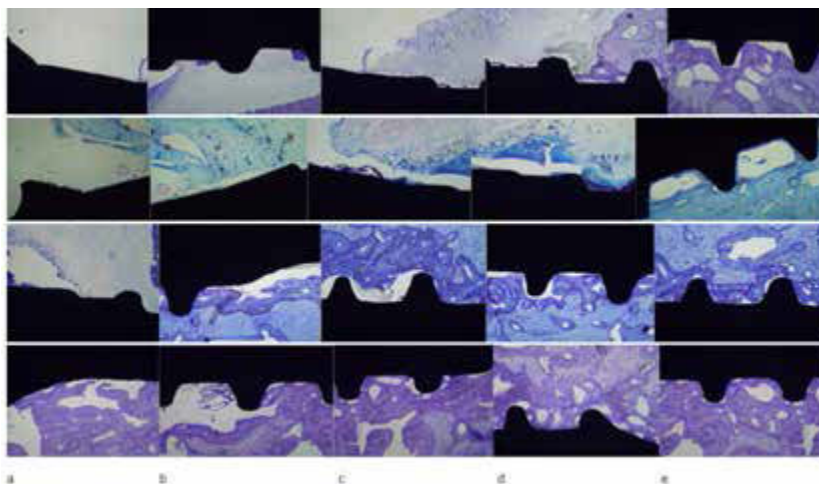


Figura 4.38. Porcentaje de osteointegración a diferentes tipos y diferentes superficies de implante



**Figura 4.39. Histologías de los implantes CTR, AEtch, GBlast y 2Steps
a) 3 días, b) 1 semana, c) 2 semanas, d) 3 semanas y e) 10 semanas**

Estos resultados evidenciaron un mejor rendimiento in vivo a corto plazo de las superficies bioactivas en comparación con los otros tipos de implantes probados. La osteointegración se aceleró y, en consecuencia, el fallo del implante disminuyó. La Figura 4.40 muestra claramente el comportamiento osteoconductor de la superficie tratada teóricamente bioactivo, con el hueso creciendo desde la superficie del implante (Herrero-Clement 2017, Albertini 2015).

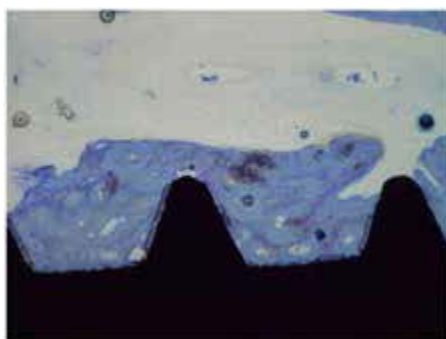


Figura 4.40 Histología donde se puede apreciar como el hueso neoformado crece desde la superficie del implante dental

Mediante microsonda de alta resolución acoplada en el microscopio electrónico de barrido hemos podido determinar cómo la relación de Ca/P de la capa bioactiva presenta el mismo contenido mineral que el hueso formado (Figura 4.41). La diferencia entre 1,67 y 1,70 entra dentro de la sensibilidad del equipo instrumental de alta sensibilidad y la separación que se observa en la micrografía es debida al proceso de corte ya que el perfil de hueso sigue al de la capa, lo que demuestra el contacto íntimo entre superficie bioactiva y el hueso.

Asimismo, se estudió si el tratamiento termoquímico podía afectar a la vida a fatiga de los implantes dentales, es decir asegurar que la mejora del comportamiento biológico no era en contra de la fiabilidad mecánica del implante dental a largo plazo. Se observaron en los diferentes ensayos mecánicos que la diferencia de vida a fatiga en medio fisiológico a 37°C no tenía cambios estadísticamente significativos y podía considerarse el implante dental seguro a vida infinita.

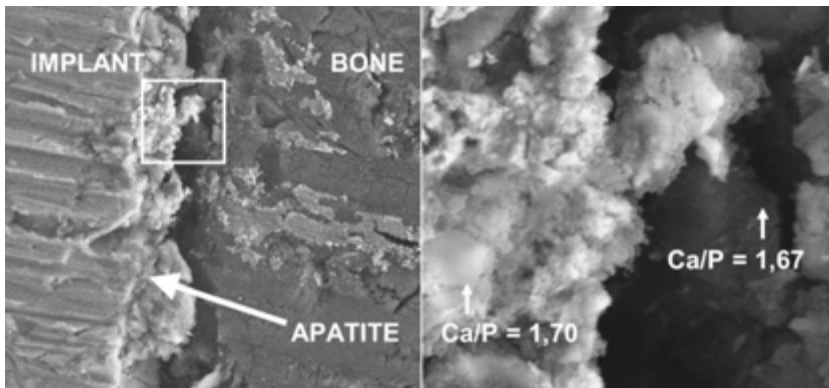


Figura 4.41. Interfaz de la capa de fosfato de calcio con el hueso neoformado a partir de la capa bioactiva

El tratamiento termoquímico ha sido estudiado en diferentes aleaciones de base titanio y se ha podido obtener la misma

estructura de titanato sódico así como en materiales porosos, como puede observarse en la Figura 4.42. En la Figura 4.43 podemos observar cómo, en los ensayos in vivo, el hueso crece entre los espacios de los poros provocando una excelente fijación implante dental-hueso (Caparros 2014).

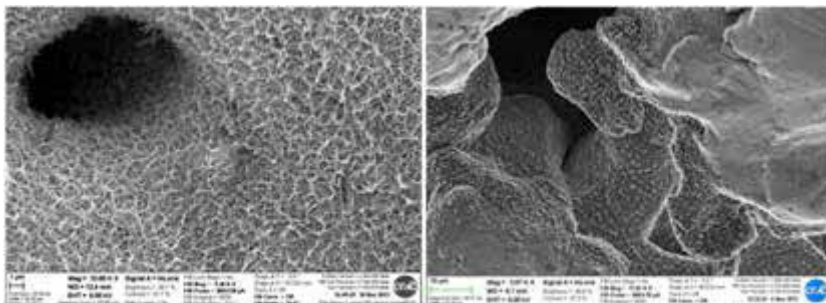


Figura 4.42. Titanato sódico en la superficie porosa de un material macroporoso de titanio

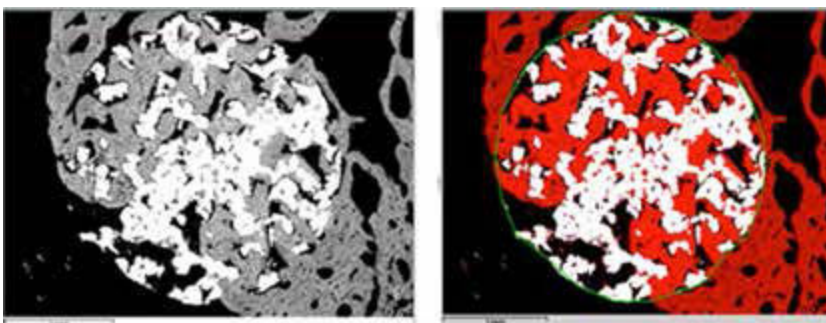


Figura 4.43. Los ensayos in vivo muestran crecimiento de tejido óseo en el centro de la prótesis



❧ 5. ESTRATEGIAS BACTERICIDAS EN IMPLANTES DENTALES

5.1. Introducción

La pérdida de implantes dentales una vez colocados en los pacientes es del orden del 10-15 % al cabo de los primeros 10 años. Se define un implante como perdido cuando éste no realiza su función, ya sea por fallo de éste, por mala colocación, osteointegración deficiente o debido a la pérdida de masa ósea provocada por una infección bacteriana o también conocida como periimplantitis (Lindhe 2008). Los implantes dentales que fracasan en los primeros meses de su colocación, en general es debido a una osteointegración deficiente bien por la mala calidad ósea del paciente o por la mala técnica quirúrgica empleada. Es muy poco frecuente, fallos o fracturas en los implantes dentales con una calidad contrastada. Cuando los implantes dentales fallan después de largos periodos en la boca del paciente casi siempre es debido a la periimplantitis.

La periimplantitis se puede definir, de entre muchas maneras, como una reacción inflamatoria que afecta el tejido duro y blando que rodea a un implante osteointegrado, lo que ocasiona la pérdida del hueso (Zitzman 2008). Esta pérdida ósea es totalmente evitable si se detecta a tiempo y se realiza un tratamiento adecuado.

Cabe recalcar, que el paso previo a la periimplantitis se conoce como *mucositis periimplantaria*. Se caracteriza por inflamación de las encías alrededor del implante osteointegrado sin llegar a

afectar el tejido óseo. Es reversible y se debe a la acumulación de placa bacteriana que si no se trata puede evolucionar a periimplantitis.

Curiosamente, el dominio de estas enfermedades está aumentando drásticamente con el tiempo. Una revisión de artículos reciente mostró que la *mucositis periimplantaria* ocurre en el 43% de los pacientes, mientras que la *periimplantitis* se observa en el 22% de los pacientes (Lang 2011). El hecho de que en algunos pacientes se haga periimplantitis y en otros no está por estudiar, pero parece que hay componentes genéticos personales que favorecen o no la enfermedad.

Este hecho potencia la necesidad de diseñar nuevas técnicas de prevención para evitar la colonización bacteriana y también la elaboración de materiales bactericidas, es decir que las superficies de los implantes dentales tengan elementos que impidan la formación de placa, como puede ser materiales bactericidas inorgánicos o bien fármacos de larga duración que eviten tratamientos posteriores incómodos y costosos para el paciente.

5.2. Periimplantitis

Las bacterias son organismos unicelulares, y son las células más pequeñas que existen. Con una diferencia, que no tienen el núcleo diferenciado sino disperso por el interior tal y como se puede apreciar en la Figura 5.1. Según un estudio impulsado por las universidades de Oslo y Harvard, en la cavidad oral habitan aproximadamente unas 700 especies de bacterias o filotipos (Lang 2011). Algunas de ellas en concentraciones mucho más elevadas que el resto, pero todas ellas capaces de interaccionar entre sí.

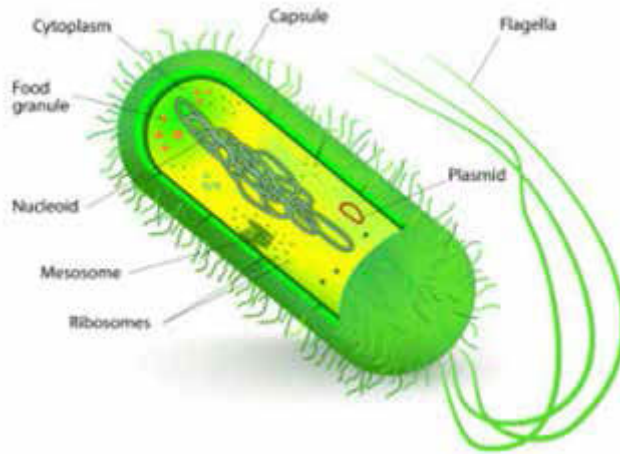


Figura 5.1. Representación gráfica de una bacteria

Debido a esta capacidad de interacción entre ellas y bajo unas condiciones idóneas se crea el biofilm bacteriano. Más concretamente, lo podríamos definir como comunidades de microorganismos, en este caso bacterias, que crecen adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. La secuencia de creación del biofilm bacteriano la podemos ver en la siguiente figura (Figura 5.2). Se basa en una unión inicial, debida a que las superficies atraen y concentran nutrientes, siendo una fuente de alimentación para microorganismos (1). El biofilm está protegido por un polisacárido que lo aísla y protege del medio fisiológico y hace muy difícil la limpieza. Seguidamente se torna en una unión irreversible (2), posteriormente empieza a crecer hasta llegar a su tamaño final (3 y 4) donde provocara la dispersión de bacterias (5) empezando de nuevo el ciclo.

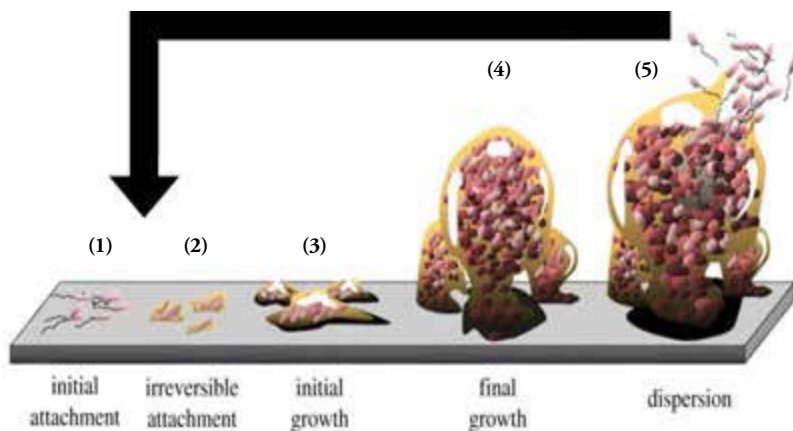


Figura. 5.2. Fases de colonización bacteriana

Dentro de esta complejidad bacteriana que forma el biofilm dental, podemos dividir las bacterias en dos grupos con respecto a su efecto en la formación de éste: colonizadores tempranos y tardíos.

Los colonizadores tempranos consisten principalmente en el género *Streptococcus* (como por ejemplo el *Streptococcus sanguinis*) mostrando una mayor capacidad de adherencia en comparación con otras especies bacterianas. Otros colonizadores tempranos pueden ser los géneros *Actinomyces*, *Veillonella* pàrvula, etc. Por otra parte, los colonizadores tardíos incluyen bacterias tales como *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* y *Porphyromonas gengivalis* (Mombelli 1987). Todas ellas se pueden apreciar en la Figura 5.3.



Figura 5.3. Esquema de la asociación entre especies subgingivales (Socransky 1998)

La zona más crítica en cuanto a colonización de bacterias se le conoce como surco gingival. El surco gingival, también conocido como hendidura gingival, es una zona que rodea el diente, generalmente con forma similar al de una U o V. Posee uno o dos milímetros como máximo de profundidad, tal y como se puede ver en la Figura 5.4 a).

El surco gingival es la zona donde las bacterias tienden a colonizar más rápidamente. Esto es debido a las condiciones a las que está sometida esta zona, muy favorables para su proliferación. Se podría catalogar como un micro-ecosistema capaz de albergar múltiples géneros bacterianos, casi todos anaeróbicos, debido a su bajo pH, baja oxigenación y gran cantidad de nutrientes para las bacterias puesto que parte de restos alimenticios ocupan el surco. En la Figura 5.4 b) podemos observar la pérdida de hueso sufrida a los ocho años a causa de la periimplantitis. Ésta se origina en el surco gingival debido a los factores anteriormente comentados, los cuales, favorecen la proliferación de las bacterias.

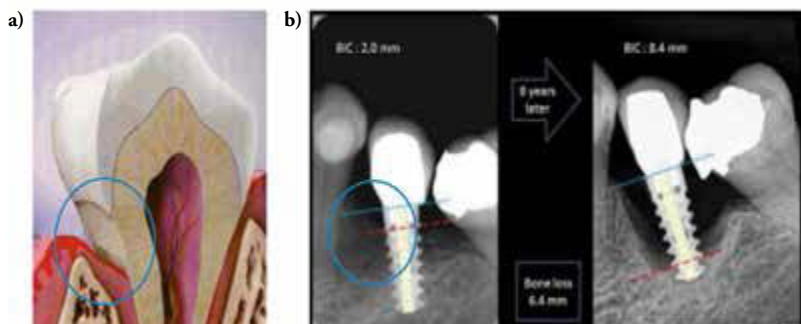


Figura 5.4. Representación del surco gingival. a) podemos ver la representación en un diente natural. En b) aparece el surco gingival sano y con periimplantitis (las líneas rojas y azules ayudan a determinar la pérdida de hueso sufrida)

Una vez definidas las bacterias y las zonas más propicias para su adhesión y proliferación, es de gran importancia conocer de qué modo se pueden transportar y adherir a las diferentes superficies. Sin esta capacidad de adhesión, las bacterias serían eliminadas con el flujo salivar.

La adhesión bacteriana depende de muchos factores, muchos de ellos difíciles de validar a nivel experimental debido a la complejidad de reproducir las condiciones reales a nivel experimental. Aun así, se pueden dividir los factores en propios del tipo de bacteria y otros propios de la superficie a la que se adhieren.

Previamente a la adhesión, es necesario que la bacteria se acerque a la superficie del material para poder, de este modo, adherirse. El transporte de la bacteria se puede producir mediante tres mecanismos: la difusión, la dinámica del fluido y la propia actividad de la bacteria. Sin estos mecanismos la adhesión no sería posible puesto que no existe ninguna interacción entre la superficie sólida y el microorganismo hasta una distancia de 50 nm.

Cuando la bacteria se acerca a esta distancia aparece una atracción debido a las fuerzas de Van der Waals (F_a), que son debidas a un efecto dipolo entre átomos o moléculas. A medida que se va acercando a la superficie y a una distancia más corta que la interacción por las Fuerzas de Van der Waals, aparece una fuerza de repulsión debida a la carga negativa de la bacteria y del material que suelen ser del mismo signo. A esta fuerza se le denomina como F_e . De la interacción entre estas dos fuerzas depende el mayor o menor acercamiento de la bacteria a la superficie y es lo que se denomina la Energía libre de Gibbs (Socransky 1998).

$$E.Gibbs = F_a - F_e$$

Una vez la bacteria está suficientemente próxima a la superficie, la bacteria puede usar sus prolongaciones o pelos para adherirse a la superficie del material; tal y como podemos ver en la Figura 5.5.

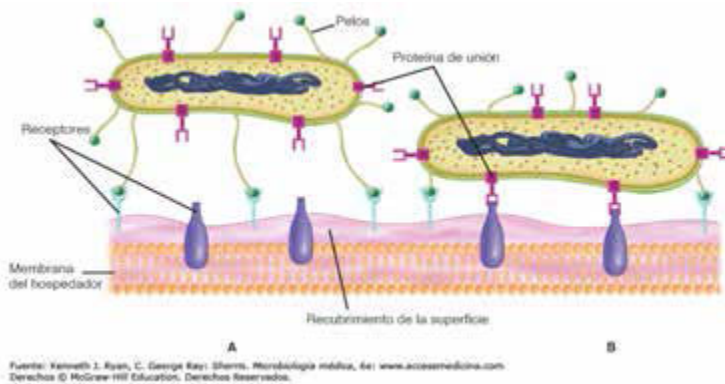


Figura 5.5. Adhesión bacteriana en la superficie

5.3. Estrategias de inhibición de la adhesión bacteriana

Una vez se conoce el funcionamiento y el mecanismo de creación del biofilm bacteriano, el cual es el precursor de la periimplantitis, hace falta saber cuál es el momento óptimo para

evitar que se forme. Tal y como se ha comentado en el punto anterior, la formación del biofilm consta de cinco etapas principales, pero únicamente podremos evitar su adherencia en dos de ellas. Haciendo un pequeño símil, se trata de una carrera para llegar a la superficie.

Únicamente se podrá combatir la adhesión en las etapas de interacción inicial o expansión, tal y como podemos ver en la Figura 5.6. Una vez el biofilm esté totalmente desarrollado, es resistente a los agentes más usados como los antibióticos.

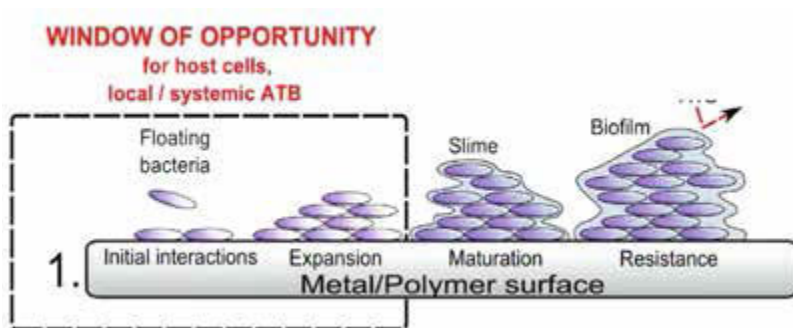


Figura 5.6. Fase vulnerable de la creación del biofilm

5.3.1. Ajustes mecánicos en conexiones de los implantes dentales

Uno de los mecanismos de formación de placa bacteriana en los implantes dentales son las conexiones entre el implante dental y la parte protésica. Los espaciados existentes son lugares preferenciales para la infiltración bacteriana y además en el proceso de masticación esta separación se abre por acción del esfuerzo mecánico. Debido a éste hecho se produce una succión de líquido de la cavidad oral hacia el interior del implante dental que lleva consigo una cierta cantidad de bacterias.

Una de las soluciones para disminuir este fenómeno es que las fábricas productoras de implantes dentales hagan un proceso de mecanización muy fino para que los espacios entre implante y abutment sean de menor tamaño que los diámetros de las bacterias. En la Figura 5.7 puede verse un implante dental con el espaciado en reposo y al aplicar una carga de 70N a un ángulo de 30°. En algunos casos, la mecanización es tan buena que no hay espacio entre los componentes lo que garantiza la inexistencia de bacterias en el interior de las conexiones, a este hecho se le denomina “soldadura fría”.

Hemos de decir que, en los implantes dentales con conexión interna, existe una menor infiltración que los de conexión externa debido a que la conexión está más alejada de la cavidad oral y por tanto hay un menor riesgo de filtración bacteriana. Los resultados pueden observarse en la Figura 5.8 para diferentes implantes de la marca Klockner, donde se puede apreciar los buenos resultados debido a la buena mecanización entre los componentes.

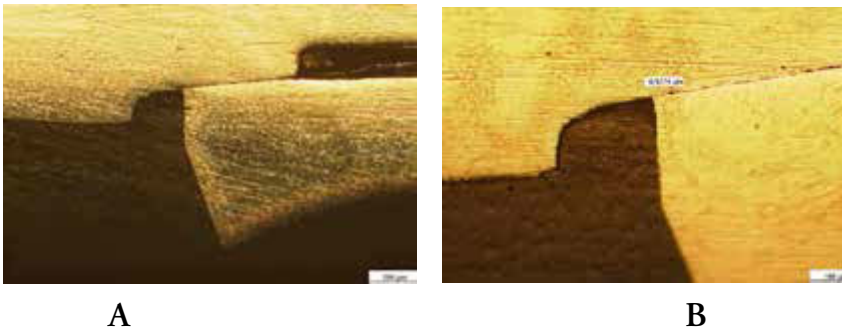


Figura 5.7. Conexión implante dental con la parte prótesis.
A) en reposo y B) aplicando carga a 30°. El gap es menor de 1 micrómetro lo que impide la introducción de bacterias

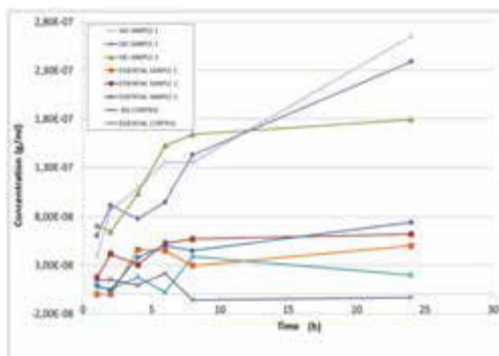


Figura 5.8. Concentración de filtrados entre implantes dentales de conexión externa y los de conexión interna. Se puede observar la mayor filtración en los de conexión externa

5.3.2. Tipo de implante dental

El tipo de implante dental también tendrá influencia en la facilidad o no del ataque de las bacterias. Los tipos de implante dependiendo su colocación son:

- **Implantes a nivel de tejido blando:** En esta clase de implantes, la parte superior (llamada cuello del implante) se alza hasta llegar al nivel del tejido blando (Figura 5.9). Este tipo de implantes tienen ventajas, en algunas situaciones clínicas en la versatilidad de las soluciones protésicas y en sus revisiones. Aunque también son susceptibles a la proliferación de bacterias debido a las óptimas condiciones (restos de alimentos, cicatrización, temperatura...).
- **Implantes a nivel de cresta ósea:** Actualmente son los implantes muy comercializados y colocados. Se caracterizan por no poseer cuello. La base superior del implante queda al mismo nivel que la cresta ósea por lo tanto la conexión entre el cuerpo y la corona se encuentra más alejada de las zonas donde proliferan más rápidamente las bacterias. Para evi-

tar la posible deposición de restos alimenticios en el interior del implante o la regeneración del tejido blando encima del implante, se rosca un tapón una vez colocado el implante. Este tapón llega hasta el tejido blando ayudando también a que los tejidos se adapten a la forma futura del implante. La principal problemática, al igual que los implantes a nivel de tejido blando, es la posible aparición de bacterias debido a las óptimas condiciones que se dan.

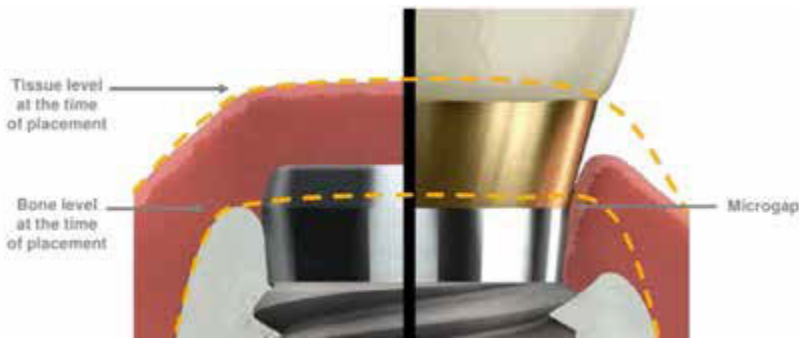


Figura 5.9 Diferencias entre un implante a nivel de tejido blando y a nivel de cresta ósea

5.3.3. *Sellado biológico*

Otra opción para evitar la adhesión bacteriana y de este modo la periimplantitis es favorecer que los fibroblastos puedan adherirse mucho más rápido que las bacterias y provoquen la creación de un tejido blando que selle al implante dental de cualquier infiltración bacteriana. De este modo, tal y como se representa en la Figura 5.10, se crea una fila de células que evita la colonización bacteriana. Para hacer que las células fibroblásticas se adhieran, proliferen y se diferencien en la superficie del cuello del implante hace falta que esta superficie tenga la topografía del titanio más adecuada y sea la peor posible para la adhesión bacteriana (Guillem 2012).

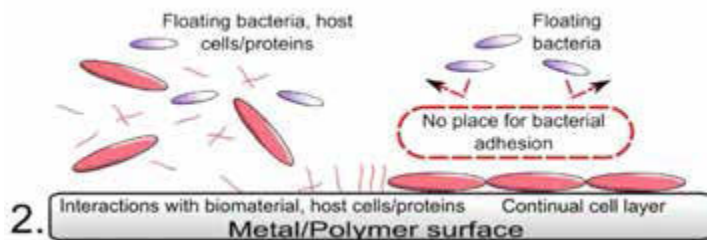


Figura 5.10. Representación de una opción para evitar la adhesión

Gil et al, (Gil 2011) estudiaron diferentes superficies con grabados circulares, alrededor del cuello, con diferentes espaciados, profundidades, periodicidad, cambiando dimensionados para lograr cual era la mejor topografía (Figura 5.11). Se realizaban grabados circulares ya que los fibroblastos se orientan en su adhesión y crecimiento a los huecos dejados y por tanto podemos obtener un tejido fibroso guiado (Figura 5.12). El tejido crecerá en la dirección de la encía, que es la orientación más perjudicial para la penetración de las bacterias (Figura 5.13).

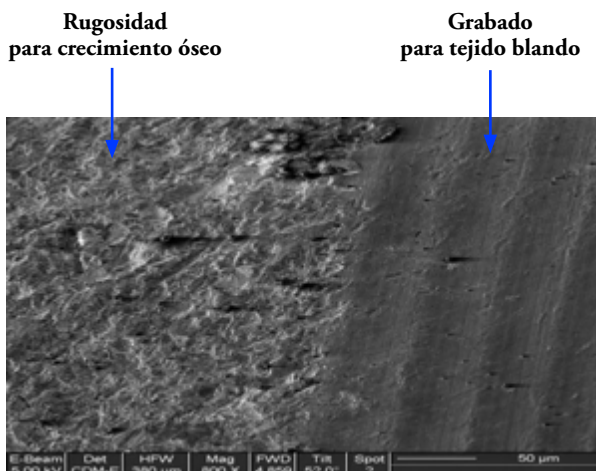


Figura 5.11. Rugosidad en el cuerpo del implante para la adhesión, proliferación y diferenciación osteoblástica y la parte grabada para los fibroblastos

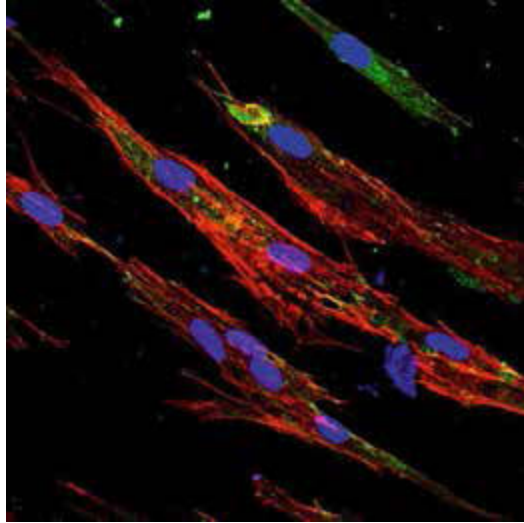


Figura 5.12. Orientación de las células fibroblásticas en los canales del cuello del implante dental de titanio que producirá el crecimiento guiado del tejido blando produciendo un implante dental con sellado biológico

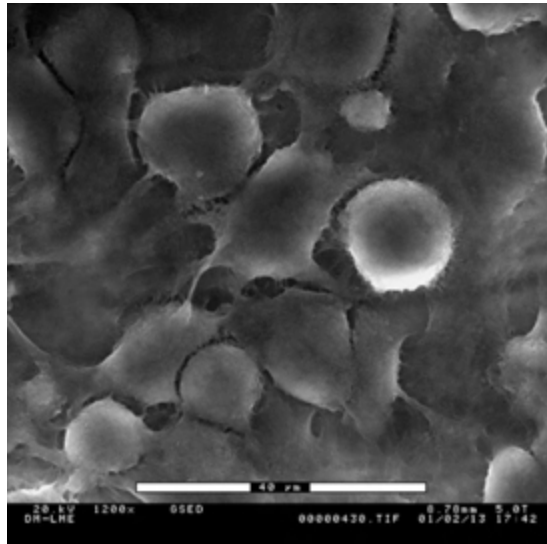


Figura 5.13. Tejido blando denso en el cuello del implante dental produciendo un implante dental con sellado biológico que impide la filtración bacteriana

5.3.4. Superficies antiadhesivas

Existe otra posibilidad que se basa en la creación de una superficie que sea antiadhesiva, la cual evite que las bacterias puedan colonizar (Figura 5.14). Este método está en actual investigación, pero se ha podido comprobar como el etilenglicol presenta estas propiedades contra la adhesión bacteriana, pero se está comprobando el efecto con las células y la citocompatibilidad.

Uno de los hechos, que es general, en la lucha bacteriana es que los diferentes métodos no son susceptibles de evitar la muerte de las bacterias “buenas” que ejercen funciones que favorecen procesos digestivos y metabólicos en la cavidad oral.

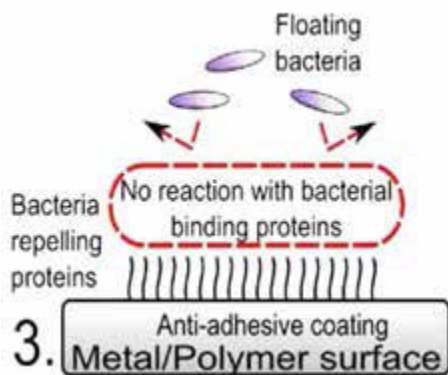


Figura 5.14. Representación de una superficie anti-adhesiva

5.3.5. Liberación de fármacos

Se ha comprobado que la liberación de antibióticos orgánicos es eficaz pero su liberación al medio es muy rápida y en poco tiempo dejan de ser activos. Se han intentado hacer micro y nanoesferas lipídicas, que tardan en disolverse y que retrasen o dosifiquen los antibióticos liberados, pero no han dado un buen resultado en su uso en boca.

5.3.6. *Agentes oxidantes*

En ocasiones se han utilizado disoluciones de hidróxido cálcico o potásico que ejercen una función oxidante en las bacterias produciendo la muerte bacteriana en las zonas de aplicación. De la misma manera, se han utilizado en clínicas dentales flujos de soluciones de agua oxigenada para provocar las reacciones oxidativas en las bacterias. Estos tratamientos son muy locales y eficaces en los momentos de su aplicación, no son activos en todas las familias de bacterias y son desaconsejados ya que provocan necrosis en los tejidos blandos de la boca si son utilizados en altas dosis o en tiempos muy prolongados.

5.3.7. *Substancias inorgánicas*

En un principio se utilizaba óxido de zinc, que es un óxido bactericida y biocompatible, de color blanco que podría tener la característica de estético para ser colocado en el cuello del implante. Sin embargo, en poco tiempo se observó que su eficacia como agente bactericida no era tan buena como se esperaba en elementos muy patógenos en la cavidad oral y desde el punto de vista estético tampoco fue útil ya que el blanco nuclear del óxido destacaba sobre el color de las piezas dentales y fue por estas causas descartado.

Siguió la utilización de micropartículas de plata, su eficacia era excelente pero las partículas de plata se oxidaban y producían tatuajes en el tejido blando de color negro. Además, las partículas de óxido de plata podían tener una cierta toxicidad. Se utilizaron también de oro en el que su carácter bactericida era menor y no se oxidaba, pero el coste económico para la preparación del implante encarecía mucho. El cobre es otro elemento de gran eficacia bactericida, aunque también podía producir una cierta toxicidad en células. No ha seguido su aplicación en el mundo odontológico.

Sin embargo, se siguió investigando este tipo de sustancias inorgánicas ya que su efecto es prácticamente superior a la vida del paciente ya que no hay liberación o degradación del mismo. Se estudiaron nanopartículas y entre ellas las nanopartículas de plata, su eficacia bactericida era excelente en una amplia gama de bacterias, tanto aerobias como anaerobias. Estas nanopartículas debido a su pequeña superficie no se producía oxidación y por tanto se evitaba el principal problema de uso de la plata en boca que eran las tinciones en los tejidos blandos y la citotoxicidad del óxido de plata.

Las nanopartículas de plata se obtienen por electrodeposición con una solución de nitrato de plata (AgNO_3) y con tiosulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Se hace con potenciales pulsados y podemos obtener la incrustación de nanopartículas de plata en toda la superficie del implante dental. Después del tratamiento tenemos la superficie de titanio con clusters de nanopartículas de plata de tamaño desde 100 a 500 nm, como puede observarse en la Figura 5.15.

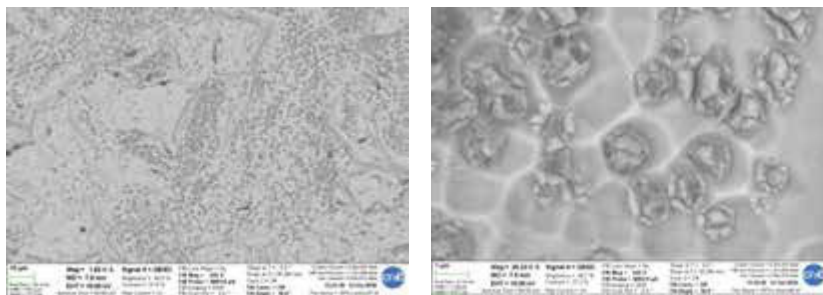


Figura 5.15. Nanopartículas de plata en la superficie del implante dental de titanio

El mecanismo bactericida se muestra en la Figura 5.16. Cuando la bacteria entra en contacto con la superficie del implante dental con nanopartículas de plata, se liberan átomos de plata que penetran por la membrana de la propia bacteria y los iones de plata

reaccionan con el azufre de los puentes de los tio aminoácidos produciendo un sulfuro de plata. Esta reacción química provoca la fractura del DNA de la bacteria provocando la muerte inmediata del microorganismo. Este mecanismo es exclusivo para las membranas de las bacterias, estando las células excluidas de esta interacción. Este mecanismo hace que no haya posibilidad de formación de biofilm, ya que ataca en el primer estadio de la colonización bacteriana (Godoy-Gallardo 2014).

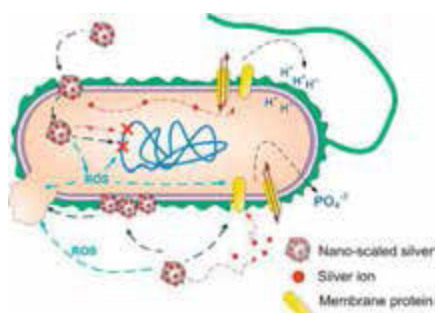


Figura 5.16. Mecanismo de muerte bacteriana por reacción de la plata en el interior de la bacteria

De la misma forma, las nanopartículas de plata pueden situarse en la membrana de plata provocándole un bloqueo para realizar su actividad, como puede observarse en la Figura 5.17.

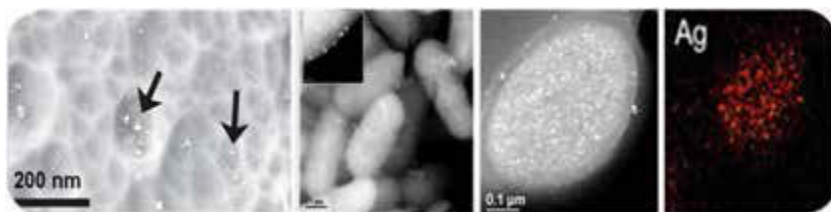


Figura 5.17. Interacción de las nanopartículas de plata con las bacterias

Los resultados de los estudios de biocompatibilidad ofrecieron la buena citocompatibilidad de los implantes dentales de titanio con nanopartículas de plata. Tampoco se observaron que

las nanopartículas de plata liberaran iones al medio salivar en los estudios realizados en ICP-MS, al menos eran por debajo de 0.1 partes por millón (sensibilidad del equipo experimental) en 15 días de exposición.

Los estudios in vitro se han realizado con las bacterias más habituales en los estudios científicos en la cavidad oral (*Lactobacillus Salivarius* and *Spectrococcus Sanguinis*). La acción bactericida de las nanopartículas ha sido muy eficaz y su actividad es para muy largo tiempo, como puede apreciarse en la Figura 5.18.

(Ti: titanio control, Q: quitina bactericida, Ag: nanopartículas de plata)

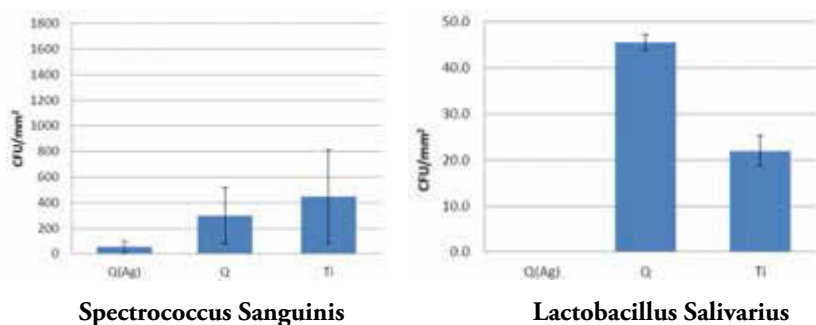


Figura 5.18. Ensayo in vitro sobre el comportamiento de nanopartículas de plata con dos cepas bacterianas usuales en la cavidad oral

Se realizaron estudios in vivo en perros Beagle a los que según los protocolos se les indujo infección bacteriana mediante las técnicas de ligaduras de seda y se les colocaron implantes control e implantes con nanopartículas de plata. Durante los dos primeros meses se detectó una reabsorción ósea de 1.7 mm para los implantes no tratados y menor a 1 mm en los implantes dentales con nanopartículas de plata.

En la Figura 5.19 se puede observar los cortes longitudinales de los implantes dentales tratados y no tratados, observándose la reabsorción ósea mucho menor a los 6 meses. Tampoco se observaron señales de reacciones a cuerpo extraño originadas por las nanopartículas de plata, observándose un buen nivel de fijación mecánica hueso-implante que señala el buen comportamiento de la osteointegración de los implantes con nanopartículas de plata (Godoy-Gallardo 2014).

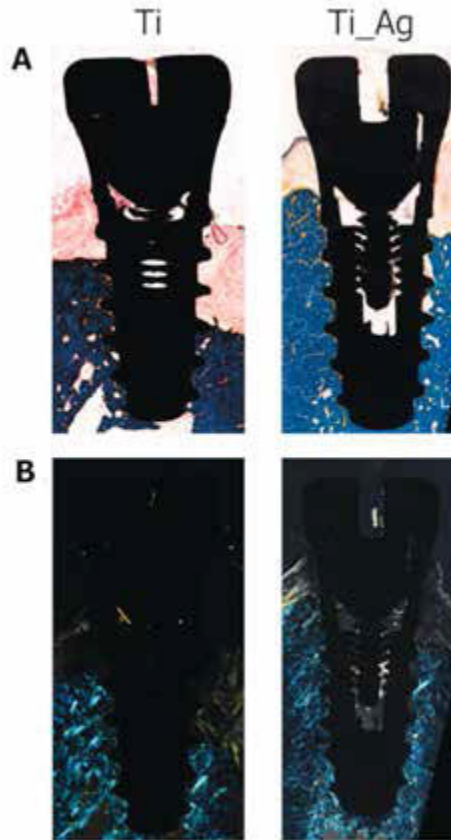


Figura 5.19. Cortes histológicos de implantes dentales tratados con tinción tricrómico de Golder's Trichrome stain by standard (A) Microscopía óptica, (B) luz polarizada

Los estudios de los tejidos duros de las secciones revelaron un íntimo contacto entre el implante dental y el hueso. Estudios más detallados se hicieron con tinciones de hematoxilina y eosina, como puede observarse en la Figura 5.20. En los implantes control el hueso rodea con estructuras vasculares los filetes del implante (Figura5.20-Ti-D). A unos pocos micrómetros más desde la superficie, se revela hueso maduro con presencia de osteonas con activos canales remodelados de Volkmann (Figura5.20-Ti-A and C). En el hueso de la zona gingival se aprecia una importante inflamación, con células redondeadas y también con monocitos cerca del hueso. Esta inflamación es la que desarrolla la reabsorción ósea, la cual no se puede recuperar. Las lagunas de Howship indicando la actividad osteoclástica eran también visibles en la superficie del hueso.

Los implantes con nanopartículas de plata están rodeados de hueso con vasos activos en contacto directo con el titanio (Figura5.20-Ti_Ag-C and D). El hueso mostraba estructuras haversianas conectados con canales de Volkmann con nuevos depósitos de nuevo hueso lamelar. Como también se observa en los implantes control hay algunas señales de menos intensidad de inflamación, como la presencia de algunos monocitos en el tejido gingival y también lagunas de Howship en la interfaz hueso-tejido gingival (Figura5.20-Ti_Ag-B).

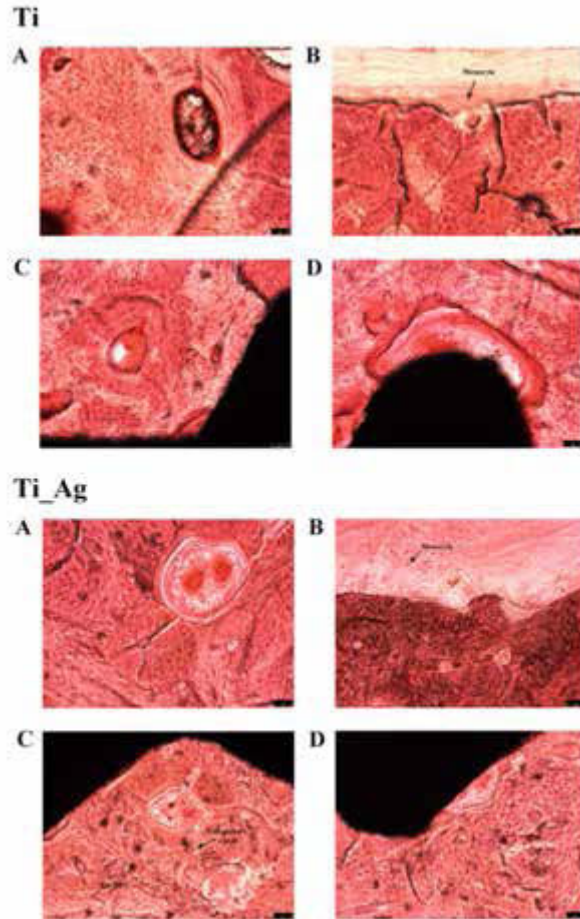


Figura 5.20. Secciones histológicas de cada implante dental teñidos con hematoxilina y eosina (A) matriz ósea, (B) contacto tejido gingival-tejido óseo, (C) y (D) contacto implante-hueso

Las ventajas de la electrodeposición de nanopartículas de plata es la drástica reducción de placa bacteriana y la significativa reducción de la reabsorción tanto de tejido blando como de tejido óseo. Además, se ha podido apreciar una buena adaptación del hueso al implante dental y a las condiciones de carga del mismo (Godoy-Gallardo 2015).

5.4. Influencia de las bacterias en las propiedades mecánicas de los implantes dentales

Las bacterias tienen influencia en las propiedades mecánicas del implante dental. Numerosos implantes dentales fracturados fueron analizados en el laboratorio después en todos los casos de más de 8 años implantados en diferentes pacientes. La característica común que tenían los pacientes era la baja higiene oral presentando grandes placas bacterianas. En el momento de la extracción se detectaba un desprendimiento de un olor a “huevos podridos” que son propios de compuestos volátiles de azufre. En la Figura 5.21 puede observarse diferentes implantes dentales fracturados para su estudio.



Figura 5.21. Implante dental de titanio fracturado

En la Figura 5.22 se puede observar la radiografía del paciente, donde se aprecia una importante reabsorción ósea debido a la periimplantitis. Esta imagen hace suponer que la pérdida del hueso hace que el implante dental esté en voladizo y que las cargas masticatorias pudieron por sobrecargar por flexión y romper el implante dental.

Sin embargo, al observar las superficies de fractura mediante microscopía electrónica de barrido (Figura 5.23) se puede concluir que la fractura no es por sobrecarga sino debido a un proceso de fatiga mecánica. Si la causa hubiera sido una sobre-

carga, la superficie de fractura se verían desgarros de material que ha fracturado dúctilmente con una gran deformación plástica del titanio. Sin embargo, podemos observar claramente las líneas de propagación de grieta (Figura 5.23) cada una de las líneas es una carga de masticación que hace crecer una grieta generada en la superficie del implante dental. Cuando la superficie que queda sin grieta es pequeña no puede soportar la carga masticatoria aplicada y se produce la rotura de esa última sección de manera dúctil.

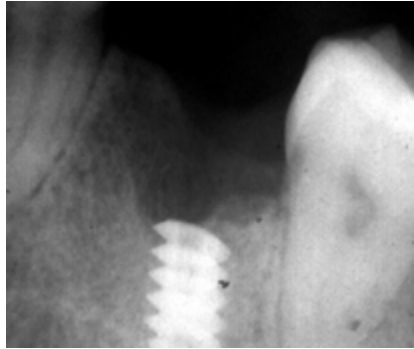


Figura 5.22. Radiografía del paciente observándose el implante fracturado y una gran absorción ósea

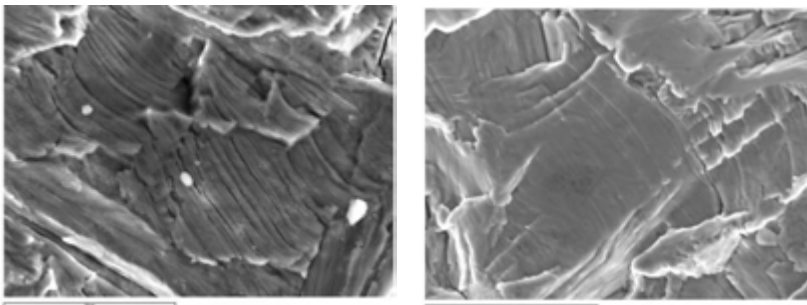


Figura 5.23. Fractografía de diferentes implantes dentales. Se observan las líneas de propagación de la grieta causada por fatiga

Los más de una veintena de implantes fracturados respondían a este tipo de fractura. La pregunta era ¿cómo se generó una

grieta en la superficie que fue propagándose por la sección del implante dental con las cargas masticatorias hasta provocar la fractura catastrófica final? Si la grieta hubiera sido en el proceso de fabricación o en la técnica quirúrgica de colocación del implante dental no hubiera tardado 8 años en producirse la rotura, sino que hubiera sido muy anterior.

Para responder a esta pregunta, tomamos titanio pulido de las mismas características que los implantes dentales estudiados e hicimos un cultivo acelerado de bacterias patógenas sobre la superficie de titanio y al cabo de 1 mes de cultivo pudimos observar como las bacterias interactúan con el titanio provocando una corrosión bacteriana y provocando daños en la superficie del implante dental, que serán los puntos de nucleación de grietas por fatiga (Gil 2012).

Este hecho, se puede comprobar en las imágenes de microscopía electrónica de barrido en la Figura 5.24. En esta figura se puede observar como las bacterias atacan los límites de los cristales de titanio, estos son lugares prioritarios ya que es donde el titanio acumula una mayor cantidad de energía. Podemos observar como bordean los cristales de titanio y una evidente pérdida de titanio.

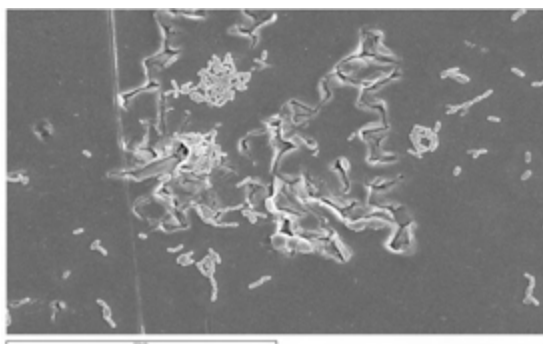


Figura 5.24. Bacterias atacando los límites de grano de la estructura del titanio

En la Figura 5.25 podemos apreciar la superficie de titanio una vez limpiada de las bacterias, donde se puede observar el daño en la superficie del metal. Este defecto actuará de nucleación de la grieta que luego con las cargas masticatorias irá propagándose hasta la fractura.

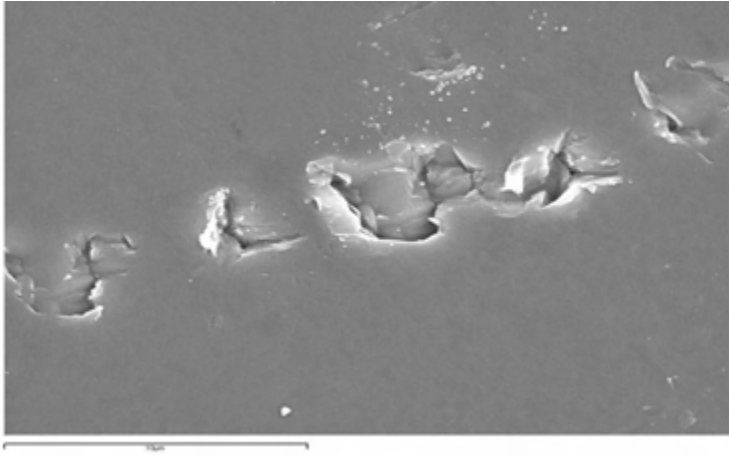


Figura 5.25. Defectos superficiales creados por la corrosión bacteriana

La corrosión es una reacción química que da una energía para la supervivencia de las bacterias. Aunque el mecanismo no está totalmente descrito, la reacción se da entre el titanio del implante y la bacteria, se produce una oxidación del titanio y una reducción de compuestos propios de la bacteria como tioaminoácidos. El mal olor que ofrece la cavidad oral se origina por el producto de la corrosión que son los componentes volátiles de los compuestos de azufre, como ácido sulfhídrico, entre otros. Se observó en microscopía electrónica de transmisión las bacterias que originaban la corrosión, y se pudo ver en su interior, partículas electrodensas de titanio, demostrándose así la interacción de las bacterias con el titanio. Se puede observar en la Figura 5.26.

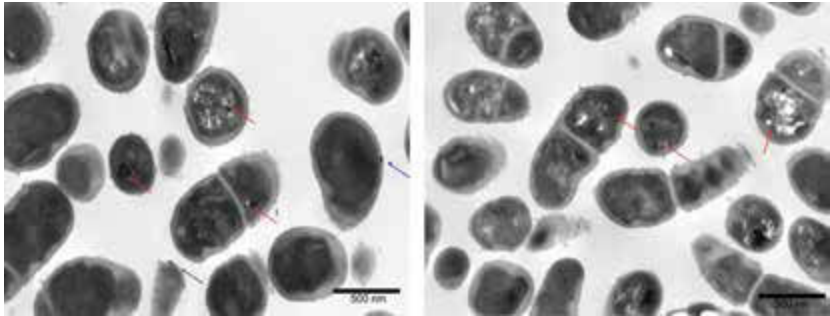


Figura 5.26. Bacterias involucradas en la corrosión del titanio. Se pueden observar en su interior partículas de titanio

Se realizaron estudios mecánicos de flexión y de fatiga en materiales cultivados con bacterias para determinar la pérdida de propiedades mecánicas. Los resultados se dan en la Tabla 5.1, dónde se puede apreciar la importante pérdida de propiedades mecánicas del titanio (Gil 2012).

Tabla 5.1. Propiedades mecánicas del titanio sin contaminación bacteriana y con 1 y 3 meses de cultivo

Grupo	Resistencia a flexión (N)	Ciclos de fallo por fatiga X1000
Control	1.025 ± 19	45.654 ± 1.789
1 mes bacterias	976± 20	40.321 ± 1.209
3 meses bacterias	952 ± 16	38.883 ± 1.078

5.5. Influencia de la topografía en la colonización bacteriana

Siempre se ha pensado que las superficies pulidas son las que mejor respuesta ofrecían a la colonización bacteriana y son habituales las superficies especulares en las zonas de conexión implanataria. Sin embargo, no hay publicaciones que lo demuestren con claridad.

Se realizaron estudios con proyección de partículas abrasivas de diferente tamaño y se pudo comprobar para algunas familias de bacterias que la proyección con partículas de alúmina de 200 mm resultaba una superficie más resistente a las bacterias que la propia pulida. En la Figura 5.27 puede observarse las diferentes colonizaciones de bacterias con las diferentes topografías.

Los resultados pueden observarse en la Figura 5.28. para cada una de las familias de bacterias, donde se aprecia que en el caso del *Spetococcus Sanguinis* muestra el menor valor de colonización bacteriana, la proyectada con partículas de alúmina de 200 mm seguida de las muestras pulidas. Se observa una importante diferencia entre la muestra mecanizada y la pulida, así como el aumento de rugosidad aumenta la colonización bacteriana. Este hecho no ocurre en los cultivos con la otra familia de bacterias *Lactobacillus Salivarius*. Un posible motivo es la baja mojabilidad en el caso de las muestras tratadas con alúmina que puede desfavorecer el anclaje de las bacterias en la superficie. Otro de los posibles motivos, es el carácter ligeramente oxidante de las partículas de alúmina que puede ejercer un efecto perjudicial para las bacterias (Rodríguez 2013).

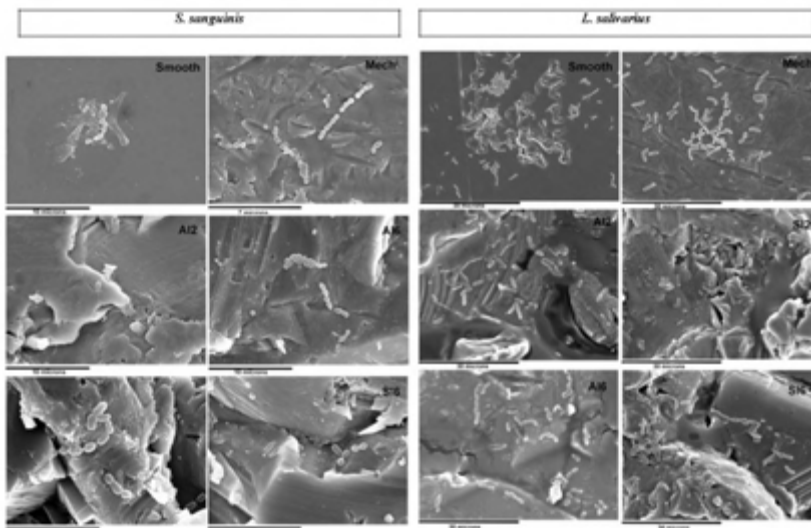


Figura 5.27. Colonización bacteriana en superficies de titanio pulido (Smooth), Mecanizado (Mech), proyectado con Al_2O_3 de tamaño de $200\ \mu\text{m}$ (Al2), con tamaño de $600\ \mu\text{m}$ (Al6), con SiC de $200\ \mu\text{m}$ (Si2) y con tamaño $600\ \mu\text{m}$ (Si6). Las familias de bacterias fueron el *Streptococcus Sanguinis* y el *Lactobacillus Salivarius*

Es un tema que deberá estudiarse con más detalle y rigurosidad, pero parece claro que también las bacterias, como en el caso de los osteoblastos o fibroblastos, tienen una sensibilidad con la topografía y con las propiedades fisicoquímicas de la superficie.

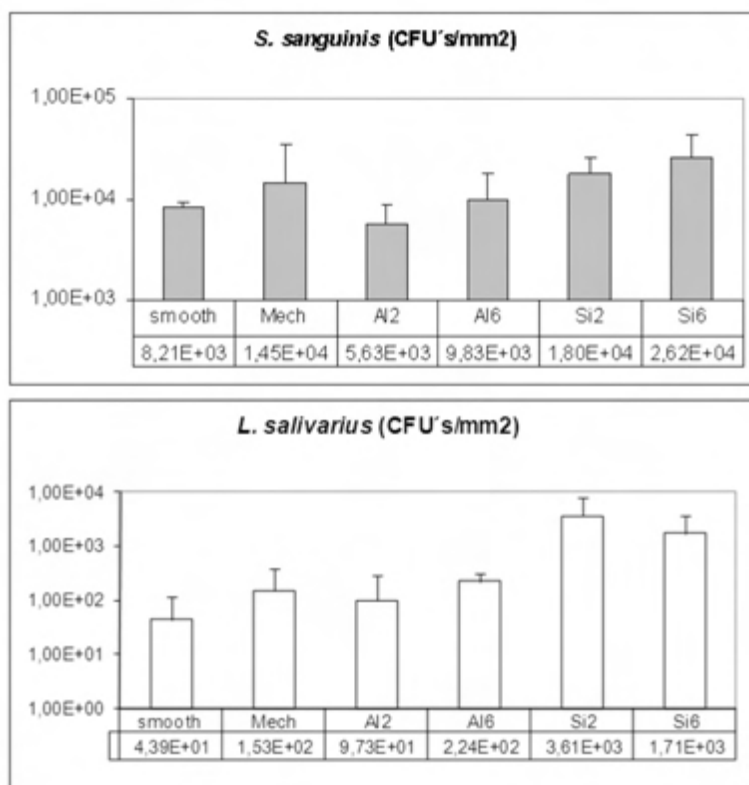


Figura 5.28. Resultados cuantitativos de las colonias de bacterias para las diferentes superficies de titanio estudiadas



❧ 6. BIOFUNCIONALIZACIÓN DE IMPLANTES DENTALES

6.1. Introducción

Como hemos podido observar en los capítulos anteriores, el avance en la implantología oral tanto en biomateriales, superficies y diseño de implantes dentales junto con el desarrollo de exitosas técnicas quirúrgicas hace que durante los últimos 30 años la implantología oral ofrezca una gran gama de soluciones a los problemas de los pacientes.

Actualmente, la comunidad de investigación se centra en mejorar los resultados de implantes a corto y largo plazo. Estos esfuerzos se han materializado en dos tendencias que persiguen dos objetivos: comprender mejor las interacciones entre el tejido vivo y el implante y la de desarrollar nuevos materiales y superficies con mejores propiedades biológicas y rendimiento del servicio. Estas dos tendencias que se resumen en la mejora de la osteointegración y la lucha contra la periimplantitis, son las siguientes (Barrias 2004, Nakanishi 2001):

- Materiales biofuncionales que cuentan con motivos biológicos, tales como péptidos, proteínas, polímeros y polisacáridos, para mejorar la respuesta celular al material del implante (Immamura 2007).
- Materiales antibacterianos que evitan u obstaculizan el crecimiento bacteriano y la infección del entorno del implante (Ekblab 2010, Pegueroles 2010).

La primera tendencia, la biofuncionalización, nació cuando Pierschbacher y Ruoslahti descubrieron el motivo de adhesión celular RGD contenido en muchas proteínas de la matriz extracelular. En los últimos años, muchos investigadores han intentado, con éxito variable, adherir RGD que contienen péptidos, proteínas y polímeros a diferentes superficies para mejorar la adhesión celular (Kao 2004, Sakiyama 2011).

Por otro lado, el desarrollo de superficies antibacterianas nació por la necesidad de los implantes para evitar la infección en el servicio. La boca es un ambiente nocivo donde viven miles de tipos de bacterias (Voegler 2011) y, con frecuencia, atacan los sitios de los implantes generando infección y aflojamiento óseo. Los investigadores han desarrollado nuevos materiales con agentes antibacterianos tales como motivos biológicos de plata o antibacterianos (Bell 2012).

Ambas tendencias tienen una cosa en común: la necesidad de inmovilizar los motivos biológicos en la superficie del biomaterial. Durante los últimos años, se han creado muchos procesos de funcionalización para estudiar la efectividad de los nuevos motivos biológicos frente a un tejido. Aunque, no hay implantes biofuncionales, en el mercado comercial, disponibles para los pacientes. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos procesos de funcionalización simples, confiables y viables para inmovilizar los nuevos motivos biológicamente efectivos en las superficies de los implantes.

El proceso más prometedor para aumentar las propiedades bioactivas de los implantes metálicos es la inmovilización de biomoléculas, como péptidos, proteínas o factores de crecimiento, imitando la composición bioquímica de la matriz extracelular a nivel molecular, especialmente la adhesión de señales que pre-

senta la matriz extracelular a las células. Un papel clave de la matriz extracelular en la reparación de tejidos es la producción de proteínas adhesivas. El descubrimiento de esta función ha dado lugar a propuestas para incorporar varias proteínas enteras o sus dominios adhesivos solo en superficies de biomateriales (Xing 2007).

Además de las enzimas o proteínas naturales que se han unido a la superficie de implantes y prótesis, el estudio se centra principalmente en los péptidos de unión corta, por ejemplo, RGD (Xing 2007), o péptidos inmovilizadores que se dirigen a la unión específica a los receptores de integrina y a otras células de adhesión.

Otras consideraciones importantes a tener en cuenta para lograr la biofuncionalidad requerida han sido informadas por Porté-Durrieu et al.: La química utilizada para inmovilizar la biomolécula debe proporcionar un enlace estable, que no sea susceptible de hidrólisis y que no desnaturalice o inactive la biomolécula que interfiere con la estructura del dominio funcional (Porté-Durrieu 2004). Para que la interacción sea efectiva entre las biomoléculas inmovilizadas y los receptores celulares debe tener un número mínimo de especies bioactivas en la superficie. La distancia entre estos grupos funcionales de superficie y el implante debe ser suficiente para permitir un movimiento flexible. Además, se requiere una orientación particular de las moléculas y una configuración o estructura específica (McArthur 2004).

Este capítulo se centra en el proceso de funcionalización de c.p. Superficies de titanio que desarrollan un método nuevo, simple y eficaz para inmovilizar covalentemente oligopéptidos en superficies de titanio.

6.2. Modificación superficial con oligopéptidos y otras biomoléculas

Las diferentes estrategias para modificar superficies se pueden clasificar en dos: modificación fisicoquímica o bioquímica. En el primer caso, por ejemplo, alterando la energía superficial, la carga superficial, la composición y la morfología de la superficie, o en el caso de la modificación bioquímica, provocando cambios de naturaleza química en los componentes de la superficie. La modificación bioquímica de la superficie puede ser tanto una alternativa como un tratamiento complementario a las modificaciones fisicoquímicas y morfológicas.

El objetivo de la modificación bioquímica de la superficie es avanzar en el conocimiento actual sobre el comportamiento celular, la biología y la bioquímica para controlar y adaptar las funciones celulares a fin de inducir una reacción celular específica como adhesión celular, migración o diferenciación. De esta forma, se puede controlar el crecimiento de la matriz extracelular en materiales no biológicos. La modificación bioquímica superficial tiene la intención de inmovilizar, en la superficie de biomateriales, moléculas biofuncionales tales como proteínas, enzimas, péptidos bioactivos, capaces de inducir reacciones específicas en el tejido y, por lo tanto, controlar la interacción entre el tejido y el biomaterial. Además, las reacciones inespecíficas de la adsorción de proteínas, que se sabe que ocurren inmediatamente después de la implantación del biomaterial, deben controlarse y minimizarse.

Dos factores importantes que deben considerarse en la fijación de biomoléculas en la interfaz implante-tejido son el tiempo en que las moléculas deben permanecer fijas al implante y la concentración espacial y la distribución de los sitios bioactivos. Las células colonizadoras del tejido adyacente deben tener

acceso a estos sitios durante un cierto período de tiempo para poder iniciar los diferentes eventos celulares. Esto implica que las biomoléculas fijas en la superficie deben ser estables durante un cierto período de tiempo. Por otro lado, la concentración de moléculas bioactivas debe permanecer en un cierto rango para asegurar el acceso de las biomoléculas a las células y, también, mantener una estabilidad de las especies bioactivas.

Existen, principalmente, dos métodos para distribuir biomoléculas en una superficie de biomaterial. Adsorción física, por ejemplo, la inmersión de un implante en una solución de proteína previamente a la implantación y el enlace químico covalente.

6.2.1. *Inmovilización mediante adsorción física*

Cuando se inserta un implante en un entorno biológico, las proteínas son adsorbidas en la superficie por enlaces débiles que dependen principalmente de las propiedades de la superficie y la condición del entorno en contacto con la superficie. En la medida en que el entorno biológico está cambiando dependiendo de las reacciones celulares que ocurren en el implante, estas proteínas pueden desorberse de la superficie de forma descontrolada, aumentando el riesgo de desorción y difusión indeseadas de las biomoléculas lejos de la superficie del implante. Además, las biomoléculas adsorbidas pueden intercambiarse con las proteínas del entorno biológico de una manera inespecífica. De una manera general, el método de adsorción física tiene las desventajas de obtener un control deficiente de la retención y entrega de las biomoléculas adsorbidas, así como la distribución y orientación de las biomoléculas, que pueden ser adsorbidas de forma tal que se inactivarán biológicamente, dificultando la caracterización y la funcionalidad de la superficie.

En la prueba in vitro, debido a que el microambiente se puede controlar, la adsorción de proteínas se determina por medio de los cambios fisicoquímicos de la superficie. El titanio y sus aleaciones son especialmente buenos candidatos para ser modificados por la adsorción de proteínas, ya que forman espontáneamente una capa de óxido que no tiene conductividad eléctrica en condiciones fisiológicas, inhibiendo la posibilidad de procesos redox entre el metal y las proteínas adsorbidas. Este proceso suele ocurrir en aleaciones y aceros basados en cobalto.

A pesar de todos estos inconvenientes, el titanio con biomoléculas adsorbidas en su superficie ha demostrado tener bioactividad y ser un biomaterial clínicamente relevante que promueve la adhesión celular, la diferenciación de osteoblastos y la osteointegración in vivo. Por esta razón, recubrir las superficies de titanio con biomoléculas adsorbidas físicamente es una estrategia valiosa para mejorar la reparación ósea y la integración del implante.

6.2.2. Inmovilización mediante enlace covalente

La unión de biomoléculas covalentemente a la superficie de un implante es experimentalmente más delicada que la adsorción física, debido a la química involucrada. Las moléculas unidas covalentemente no se liberan en condiciones fisiológicas y este método contiene las claves para controlar la orientación de las moléculas bioactivas inmovilizadas, como la exposición de los dominios activos de la biomolécula, lo que provoca una reacción más específica y rápida del organismo. Una gran cantidad de superficies metálicas, incluidos los biomateriales comunes Ti6Al4V, titanio comercialmente puro, aleaciones de níquel-titanio y aleaciones de cromo-cobalto-molibdeno, cuentan con una capa de pasivación de óxido metálico que hace que estos metales sufran una grave escasez de grupos funcionales requeri-

dos para unión covalente de moléculas. Sin embargo, las capas de óxido relativamente inertes contienen grupos hidroxilo en su superficie, lo que permite la unión de silanos en la superficie del metal por medios químicos. Otra posibilidad para unir covalentemente moléculas sobre la superficie metálica es depositar grupos amino, carboxilo o tiol por medio de plasma; catalizada por luz, polimerización o grabado por proyección de iones.

Las superficies de titanio, como la mayoría de las superficies de los metales utilizados como biomateriales, en contacto con la atmósfera están recubiertas espontáneamente con una capa de óxido con un espesor entre 3 y 6 nm, que no es cristalino y puede variar en grosor y composición. Normalmente, está contaminado con elementos en contacto con la superficie del metal, lo que da como resultado una capa no homogénea que puede ser diferente en cada muestra. Debido a que la efectividad de la creación de superficies biomiméticas sobre el óxido de titanio depende de la reacción entre los grupos hidroxilo y los productos químicos utilizados para formar enlaces de sitios activos, se piensa que es un buen proceso de limpieza y/o una oxidación controlada. Se logra un alto grado de homogeneidad composicional de la capa de óxido superficial, lo que facilitará significativamente la fabricación reproducible de implantes y prótesis biofuncionalizadas (Pasek 1983).

La oxidación controlada de titanio puede producir una capa de óxido superficial limpia y homogénea que genera grupos de enlace para los silanos. Para la producción de una capa de óxido controlada, existen diferentes métodos químicos y electroquímicos. Entre los métodos químicos, destaca el ataque químico pirañas con H_2SO_4 / H_2O_2 que forma capas de óxido limpias y homogéneas. La anodización electroquímica puede obtener capas de óxido amorfo con un espesor altamente controlado.

Al realizar un tratamiento térmico al vacío, el titanio posteriormente a un ataque ácido parece influir en la composición química de la capa de óxido más cercana a la superficie, y es beneficioso para la unión de los silanos. Porte-Durrieu et al. mostró que el análisis XPS de muestras de titanio tratadas térmicamente en vacío a 150°C contenía una pequeña proporción de contaminación de carbono y un aumento de los defectos Ti^{3+} , que son responsables de la adsorción disociativa del agua, mejorando la hidrofiliidad, por lo que son adecuados para la condensación de silanos en la superficie de óxido de metal.

- Unión de grupos amino y carboxil mediante plasma

El depósito de capas delgadas de polímero sobre titanio por plasma es otra opción para la cantidad limitada de grupos funcionales presentes en las superficies de óxido de metal. Esta técnica permite la producción de una capa uniforme y adherente que no sufre hidrólisis o deslaminación en ambientes acuosos. Morra y Cassinelli mostraron la deposición de una capa de 5 nm de polímero plasmático a partir de etileno, lo que permite la posterior aplicación de una variedad de procesos de funcionalización con material orgánico (Wittstock 2006).

Los grupos amino se depositan en Ti6Al4V mediante polimerización por plasma, depositando 5-12 grupos NH_2 por nm^2 . De esta forma, es posible unir proteínas a las superficies obtenidas usando carbodiimida como reticulante (Wittsock 2006).

- Silanización

Los organosilanos están formados por dos grupos funcionales en sus extremos espaciados por un grupo alquilo dúctil. El grupo silano en un extremo se usa para unirse a la superficie del óxido de titanio mientras que el otro grupo funcional en el extremo

opuesto sirve para unir biomoléculas, directamente o mediante reticulación. El diagrama en la Figura 6.1 muestra la configuración de una monocapa de silanos unidos a una superficie.

El espaciador de los silanos, siendo dúctil, tiene la capacidad de absorber parcialmente las tensiones que ocurren en la interfaz tejido-biomaterial y también puede servir para guiar y exponer adecuadamente la molécula bioactiva unida al silano, para inducir la reacción tisular deseada.

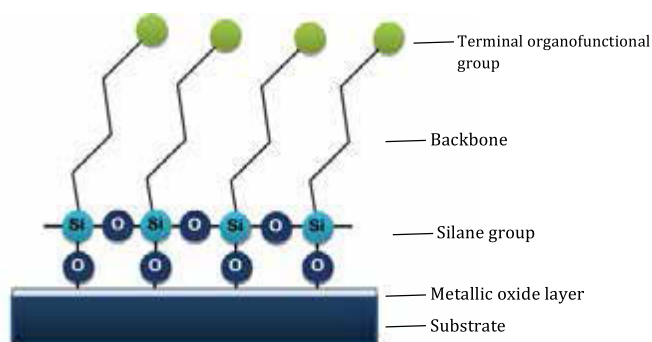


Figura 6.1. Disposición de la película de organosilanos

Las estrategias basadas en la unión covalente de biomoléculas, formando recubrimientos biomiméticos en biomateriales, se han llevado a cabo con éxito y se han documentado en numerosos estudios. La silanización es una técnica ampliamente utilizada por su alta reproducibilidad en la funcionalización de superficies metálicas. Sin embargo, el grado de recubrimiento, orientación y organización de las capas resultantes aún no se ha estudiado en detalle. Se ha observado la generación de SAM (monocapas autoensambladas) en superficies tales como modelos de oro monocristalino, pero la formación de SAM en superficies metálicas policristalinas reales imperfectas utilizadas como biomateriales es mucho más difícil de demostrar.

Los estudios de la formación de monocapa de organosilano en superficies modelo han identificado que el contenido de agua y la temperatura son factores críticos en el mecanismo de formación y crecimiento de las capas y la producción de una monocapa o multicapa. Se pueden distinguir en la literatura dos mecanismos de crecimiento: crecimiento uniforme y crecimiento en forma de islas. La formación de capas de silanos parece generarse simultáneamente por los dos mecanismos, dando como resultado islas de silano con una alineación relativa y orientación vertical del alquilo, rodeadas por moléculas desordenadas únicas con ángulos de inclinación altos. A menudo se supone que las moléculas se unen a la superficie a través de enlaces X-O-Si y entre sí a través de una red Si-O-Si como se muestra en la Figura 6.1. Sin embargo, este escenario no se aplica a toda una superficie recubierta. El enlace típico de Si-O tiene una longitud de 1,6 Å, lo que da como resultado una distancia de 3,2 Å entre dos átomos de oxígeno. Esta longitud no permite suficiente espacio para el posicionamiento vertical de las cadenas de hidrocarburos. Esto implica que una monocapa que cubre completamente la superficie no puede ser completamente reticulada. Schneider describe esta monocapa de organosilano que expone grupos metilo terminales sobre sustratos de silicio y moléculas de orientación casi vertical con una pendiente inferior a 20°. En una escala más grande, la monocapa muestra una estructura desordenada, pero con islas hexagonales con un área de aproximadamente 20 Å² donde el orden se mantiene localmente.

En ausencia de agua se logra solo una forma monocapa incompleta, mientras que el exceso de agua provoca la polimerización de las moléculas de silano en solución y la deposición de una multicapa de polisiloxano.

Además, la temperatura también juega un papel importante en el proceso. A bajas temperaturas, la superficie silanizada muestra una estructura heterogénea con una alta densidad de co-

bertura con una multitud de islas de cadenas de alquilo orientadas aproximadamente en dirección vertical. Al aumentar la temperatura, se produce una disminución en la capacidad de recubrirse por completo y se obtiene un mayor desorden. El valor de umbral de temperatura por debajo del cual se obtiene una monocapa ordenada es una función de la longitud de la cadena de alquilo. Las cadenas largas muestran un umbral de temperatura más alto. El problema es la competencia entre la reacción de polimerización de los monómeros silano hidrolizados y la reacción de silanos con los grupos OH superficiales. Una temperatura perjudicial favorece la superficie de reacción, pero también ralentiza la cinética de reacción.

En la silanización de superficies imperfectas de óxidos metálicos deben ocurrir dos eventos básicos:

- (1) La hidrólisis de los grupos alcóxido seguida de
- (2) la condensación de los grupos hidroxilo de la superficie con moléculas de silano. En ambientes acuosos, la hidrólisis de grupos alcóxido en solución ocurre inmediatamente, causando la condensación entre grupos silanol antes de contactar la superficie del metal, dando lugar a un proceso incontrolado de deposición de una multicapa de silano (polisiloxano) polimerizado no homogéneo.

En el entorno anhidro, la hidrólisis y la condensación se producen solo cuando las moléculas de silano entran en contacto con la capa de agua adsorbida en la superficie del óxido metálico, favoreciendo la formación de una monocapa uniforme de silano, especialmente en superficies policristalinas. Por esta razón, la silanización en el recubrimiento de entorno anhidro parece proporcionar una estabilidad mejor y mayor del silano unido, en comparación con los métodos acuosos.

- Inmovilización de péptidos en la superficie

La inmovilización de oligopéptidos en superficies de titanio se ha centrado en dos enfoques diferentes: superficies de adhesivo celular y superficies antimicrobianas. La adhesión celular se ha logrado ampliamente mediante la unión de la secuencia de adhesivo celular RGD en diferentes superficies de biomateriales (Hadly 1996). Las superficies antimicrobianas han logrado un éxito parcial debido al hecho de que se ha encontrado que varios péptidos antimicrobianos son citotóxicos (Iucci 2010).

Todas las superficies péptido-biofuncionalizadas comparten la necesidad del péptido inmovilizado de interactuar eficazmente con las moléculas biológicas diana. En el caso de los péptidos RGD, el objetivo son las integrinas del receptor celular y, en el caso de los péptidos antimicrobianos, el objetivo es la membrana celular. Con el fin de lograr la efectividad de la superficie biofuncional, algunos parámetros, tales como densidad de péptidos de superficie y accesibilidad necesitan ser controlados.

Para desarrollar nuevos materiales que interactúen con las células de manera predecible, es necesario conocer en profundidad el efecto de la densidad de ligandos (péptidos) sobre la cinética de adhesión y otras funciones celulares. Algunos estudios (Yang 2003, Hersel 2003) determinan la densidad superficial mínima de los ligandos que se requieren para los eventos a corto plazo, como la adhesión, la extensión, la formación de contactos focales y la migración celular, y los eventos a largo plazo, como la diferenciación celular. Los valores mínimos informados para la adhesión celular son del orden de $1\text{-}10 \text{ fmol} / \text{cm}^2$ de ligando RGD en células osteoblásticas y fibroblásticas. El aumento de la densidad superficial de los ligandos conduce a una mayor adhesión celular y la actividad celular, pero aún no ha establecido una correlación clara y cuantitativa entre estas dos varia-

bles (Hersel 2003). Además de la extensión y la formación de contactos focales, la migración celular y la fuerza de adhesión se han correlacionado con la densidad de ligandos y la afinidad entre integrinas y ligandos y el número de receptores por célula [49]. Una baja densidad de movilidad de los ligandos de las células es limitada debido a la pequeña cantidad de puntos de adhesión, sin embargo, a altas densidades, la movilidad está fuertemente restringida debido a que la superficie es demasiado rígida.

Los fenómenos a largo plazo, como la diferenciación celular o la mineralización, también se ven afectados por la densidad de los ligandos en la superficie. Se ha demostrado el efecto de la densidad de un péptido que contiene la secuencia RGD en la adhesión de las células osteoblásticas, la extensión y la mineralización *in vitro* (Andreu 1997). Los datos mostraron que altas densidades de ligando superiores a $0,6 \text{ pmol} / \text{cm}^2$ conducen a un aumento de la mineralización. El principal problema asociado con estos estudios para evaluar la actividad celular es la dificultad para cuantificar la densidad del ligando de superficie activa y realmente no tiene un control total de la adsorción de otros compuestos en la superficie o la dirección que los péptidos toman para adherirse a la superficie.

Además de la densidad superficial, la accesibilidad de los ligandos es crucial para el desarrollo de superficies biomiméticas. Por lo tanto, Lloyd-Willimans han estudiado el efecto del uso de diferentes enlaces cruzados y longitudes de cadena de unión del ligando (péptido o proteína) a la superficie (Lloyd-Williams 1997). Existe una gran controversia en la determinación de la longitud óptima de la cadena que une el ligando a la superficie. Una cadena espacial muy corta produce inaccesibilidad del ligando, al estar muy cerca de la superficie no está suficientemente expuesta a los receptores, además de una mayor facilidad para

que los compuestos reactivos interactúen con la superficie del sustrato. Una cadena larga puede tener el problema de ser muy poco rígida, lo que permite que el ligando adopte conformaciones inadecuadas, además de ocupar una mayor área superficial evitando obtener una alta densidad superficial del ligando.

Otro aspecto a considerar en la accesibilidad de los ligandos es el efecto de protección que puede ser la deposición de proteínas y otras moléculas biológicas en la superficie en contacto con fluidos fisiológicos. Estas moléculas, adsorbidas en la superficie, pueden proteger la accesibilidad de la respuesta celular al inhibir el ligando. Por lo tanto, es necesario diseñar superficies que minimicen la adhesión de las proteínas cuando entren en contacto con el medio fisiológico, como se explica a continuación.

- Adsorción de proteínas

Algunos tratamientos se han desarrollado para minimizar las interacciones no específicas (como la adsorción de proteínas) entre el material y el entorno biológico al que está expuesto. Muchas de estas superficies son susceptibles de funcionalizarse con una gran cantidad de macromoléculas, como péptidos o factores de crecimiento. Estas superficies son ideales para el estudio de las interacciones ligando-receptor, anulando los efectos secundarios al exponer el biomaterial de estudio a las células.

El avance más significativo en este campo fue el descubrimiento de propiedades antibioadhesivas de PEG (polietilenglicol) [52]. Las propiedades únicas del PEG han demostrado una baja adhesión de proteínas, células y bacterias debido a su interacción con el agua. Cuando el PEG entra en contacto con el agua forma una cápsula protectora de hidratos alrededor de las moléculas de PEG. Las razones por las que PEG repele la

adhesión de proteínas, células y bacterias no están claras, pero se cree que cuando otras moléculas como proteínas entran en esta cápsula la adhesión se dificulta debido a una combinación de estructura de agua, repulsión entrópica y presión osmótica (Kayser 1970). Debido a esta propiedad, PEG es un excelente candidato para la producción de recubrimientos antibioadhesivos. Sin embargo, el uso de estos recubrimientos puede afectar la accesibilidad de los ligandos biológicos (péptido o proteína), lo que debería ser un estudio exhaustivo de las propiedades antiadherentes del recubrimiento.

La aplicación de inmovilización a través de superficies de glutaraldehído de varias proteínas en óxido metálico previamente silanizado ha demostrado ser exitosa. A través de este método, los investigadores se adhirieron a las proteínas tripsina, la albúmina y la fosfatasa alcalina, lo que dio como resultado un vínculo estable que mantuvo la actividad enzimática de la proteína durante un período de 7 días (Ma 1998).

También se ha evaluado la respuesta *in vitro* de estos nuevos materiales con proteínas unidas a superficies de óxido de metal previamente silanizadas. Puleo et al. informaron una inducción significativa de actividad osteoblástica en células C3H10T1 / 2 en muestras funcionalizadas por plasma de titanio con proteína morfogenética ósea (BMP-4) unida mediante grupos amino utilizando un entrecruzador de carbodiimida.

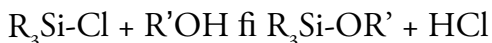
6.3. Proceso de biofuncionalización de implantes dentales

Como se describió previamente, el proceso de funcionalización está compuesto por una secuencia de procedimientos que, combinados, logran la inmovilización de los oligopéptidos en la superficie del titanio. Esta sección incluye una

descripción de cada procedimiento o producto en cada paso del proceso de funcionalización y las ventajas y desventajas teóricas de la selección de uno u otro en todo el proceso de funcionalización.

Se decidió que el proceso de funcionalización podía realizar una inmovilización covalente de los péptidos en la superficie de titanio. Por lo tanto, decidimos basar el proceso de funcionalización en la estrategia más ampliamente utilizada de inmovilización de péptidos y proteínas en las superficies: Silanización (Polzonetti 2006, Cai 2006).

La silanización es un método económico, versátil y confiable para unir una molécula orgánica en una superficie metálica, cerámica o polimérica. Como su nombre indica, los silanos son agentes de acoplamiento que tienen uno o más átomos de silicio listos para reaccionar con un hidrógeno activo sobre cualquier sustancia química orgánica (por ejemplo, alcohol, ácido carboxílico, amina, fenol o tiol) a través de un proceso llamado sililación:



Más concretamente, los agentes de acoplamiento de alcoxisilano contienen tres grupos reactivos inorgánicos sobre el silicio (generalmente metoxi, etoxi o acetoxi) y se unirán bien a los grupos hidroxilo metálicos en la mayoría de los sustratos inorgánicos, especialmente si el sustrato contiene silicio, aluminio o un metal pesado en su estructura. Los grupos alcoxi en el silicio se hidrolizan en silanoles, ya sea mediante la adición de agua o de agua residual en la superficie inorgánica. Luego los silanoles se coordinan con los grupos hidroxilo metálicos en la superficie inorgánica para formar un enlace de oxano y eliminar el agua. Ver la Figura 6.2.

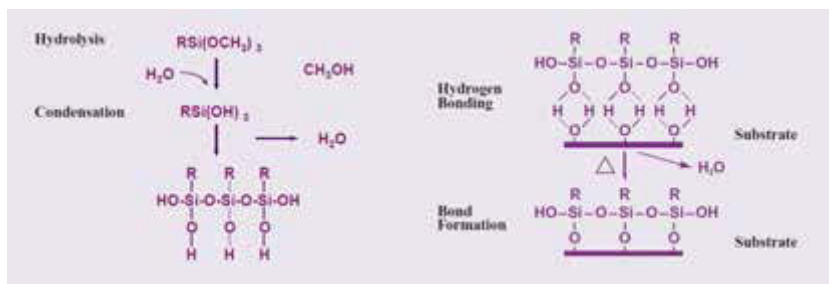


Figura 6.2. Hidrolisis de los acoxisilanos y enlace al subtrato de titanio (Zembala 2004)

Como puede verse en el esquema de la Figura 6.2, los silanos hidrolizados reaccionan con los grupos alcoxi presentes en la superficie. Por lo tanto, podemos inferir que, cuantos más grupos OH- en la superficie, mejor será la silanización y más será la cantidad de silano en la superficie. Por lo tanto, se decidió que, antes de la silanización de la superficie de titanio, debe pretratarse para aumentar la cantidad de grupos OH en la superficie. Este primer paso se llamó: activación de superficie.

El segundo paso del proceso de funcionalización, la silanización, es, de hecho, el más importante de todos los pasos. En el procedimiento de silanización, la superficie quedará cubierta por un silano que reaccionará, por condensación, con los grupos OH- generados anteriormente en la superficie mediante el tratamiento de activación de la superficie. Cuando finaliza el proceso de silanización, la superficie está cubierta por moléculas de silano que se unen covalentemente a la superficie y, por otro lado, los silanos contienen un grupo organofuncional que puede reaccionar, en el paso siguiente, con moléculas orgánicas.

Dependiendo del silano seleccionado, el siguiente paso implicará una reacción con diferentes grupos orgánicos tales como aminas, tioles, ácidos carboxílicos, alcohol u otros. Dependiendo del grupo orgánico que desee unirse a la superficie, será ne-

cesario, o no, agregar una molécula intermedia, un agente de entrecruzamiento, que, por un lado, reaccionará con el grupo organofuncional del silano y, por el otro lado, ser capaz de reaccionar con la molécula que se desea inmovilizar en la superficie. Este tercer paso opcional se llamó: crosslinking.

Finalmente, una vez que la superficie está lista para reaccionar covalentemente con la molécula deseada, en nuestro caso, un oligopéptido, la biomolécula se unirá a la superficie mediante una sustitución nucleófila inmovilizada en la superficie de titanio, lo que logra el objetivo de este capítulo. El último paso del proceso de funcionalización se ha denominado: inmovilización de péptidos.

6.3.1. *Etapas 1: Activación superficial*

El titanio es un buen material para la silanización debido a la presencia de grupos OH^- en su superficie. Sin embargo, varios tratamientos superficiales pueden aumentar la cantidad de grupos OH^- en titanio y otros materiales. Para aumentar la probabilidad de éxito en la silanización de superficies de titanio, se decidió estudiar 3 métodos de activación diferentes que, a priori, deberían aumentar la cantidad de grupos OH^- en la superficie que podrán reaccionar con el silano en el subsiguiente paso de silanización.

Limpieza de plasma

El plasma es un conjunto de partículas cargadas que se mueven libremente y que, en promedio, es eléctricamente neutra.

La limpieza con plasma es un procedimiento en el que un gas se ioniza mediante una descarga producida por una fuente de

radiofrecuencia (Rf), a fin de crear un plasma que interactúe con la superficie. En aplicaciones de limpieza de plasma, los gases más usuales para ser ionizados son aire, oxígeno y argón. Figura 6.3 muestra un esquema.

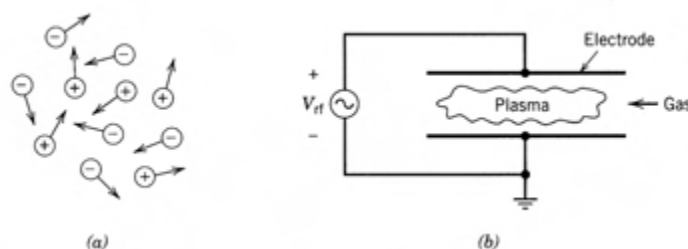


Figura 6.3. Esquema de (a) plasma de aceleraciones de iones, (b) equipo generador de plasma

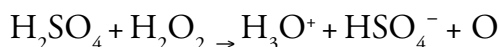
En estado de plasma, los iones pueden reaccionar con los compuestos del sustrato para neutralizar su carga. La mayoría de los compuestos del producto son volátiles y despegan de la superficie y se eliminan de la cámara de plasma mediante vacío.

La limpieza con plasma de oxígeno es un procedimiento efectivo para eliminar especies de carbono de la superficie y oxidar la superficie de los metales.

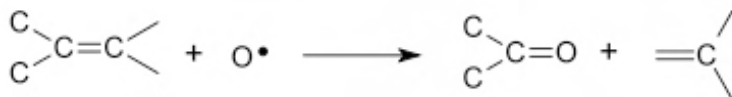
Tratamiento Piraña

La solución piraña es una mezcla de ácido sulfúrico (H_2SO_4) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que se utiliza para limpiar los residuos orgánicos de los sustratos. Debido a que la mezcla es un oxidante fuerte, eliminará la mayor parte de la materia orgánica y también hidroxilará la mayoría de las superficies (agregue grupos OH), lo que las hace extremadamente hidrofílicas.

El proceso de grabado puede entenderse como la conversión impulsada con ácido sulfúrico del peróxido de hidrógeno de un agente oxidante relativamente suave en uno suficientemente agresivo para disolver el carbono elemental, un material que es notoriamente resistente a las reacciones acuosas a temperatura ambiente. Esta transformación puede verse como la deshidratación energéticamente favorable del peróxido de hidrógeno para formar iones hidronio, iones bisulfato y, transitoriamente, oxígeno atómico:

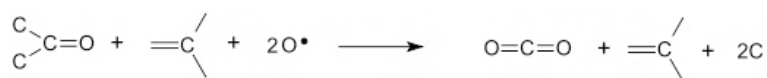


Es esta especie extremadamente reactiva de oxígeno atómico la que permite que la solución de piraña disuelva carbono elemental. Las alotropías de carbono son difíciles de atacar químicamente debido a los enlaces hibridados altamente estables y típicamente gráficos que los átomos de carbono de superficie tienden a formarse entre sí. La ruta más probable por la cual la solución de piraña interrumpe estos enlaces superficiales estables de carbono a carbono es que el oxígeno atómico se una primero directamente a un carbono superficial para formar un grupo carbonilo:



En el proceso anterior, el átomo de oxígeno en efecto “roba” un par de unión de electrones del carbono central, formando el grupo carbonilo y simultáneamente alterando los enlaces del átomo de carbono diana con uno o más de sus vecinos. El resultado es un efecto de cascada en el que una única reacción de oxígeno atómico inicia un “desenredo” significativo de la estructura de unión local, que a su vez permite que un

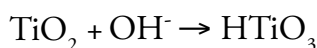
amplio rango de reacciones acuosas afecte átomos de carbono previamente impermeables. La oxidación adicional, por ejemplo, puede convertir el grupo carbonilo inicial en dióxido de carbono y crear un nuevo grupo carbonilo en el carbono vecino cuyos enlaces se rompieron:



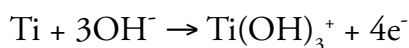
El carbono eliminado por la solución de piraña puede ser residuos originales o carbón de la etapa de deshidratación.

Tratamiento con hidróxido de sodio

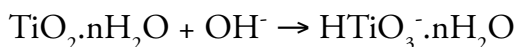
La capa pasiva de óxido de titanio que se forma espontáneamente en el metal es muy estable. Sin embargo, la capa de TiO_2 puede reaccionar con una solución básica de NaOH para formar un gel de titanato de sodio. La investigación realizada por Aparicio et al. (Aparicio 2007) confirma la generación de una capa de titanato sódico cuando el titanio se trata con NaOH 5 mol / l durante 24 h a 60°C . El espesor de esta capa es de alrededor de 1 μm . Durante el tratamiento, el TiO_2 se disuelve parcialmente por el ataque corrosivo de los grupos hidrox



Si el ataque continúa en el TiO_2 ya hidratado, se forman hidratos cargados negativamente, lo que da a la superficie una polaridad negativa.



Si el ataque continúa en el TiO_2 ya hidratado, se forman hidratos cargados negativamente, lo que da a la superficie una polaridad negativa.



Estas moléculas cargadas negativamente se combinan con sodio en la solución acuosa dando como resultado una capa de hidrogel de titanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$) (Gil 2006). Esta capa de gel tiene una topografía muy intrincada, dando a la superficie un alto índice de superficie donde hay una gran cantidad de grupos OH^- .

6.3.2. Etapa 2: Silanización

Inmediatamente después de la activación de la superficie, se debe realizar una silanización. La silanización es el punto central en el que se basa todo el diseño del proceso de funcionalización. El proceso químico que permite que los alcoxisilanos se unan a la superficie de titanio ya se explicó en la sección anterior y ahora se discutirán las químicas de los diferentes grupos organofuncionales de los silanos seleccionados.

3-Chloropropyltriethoxysilane (CPTES)

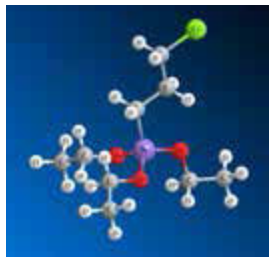
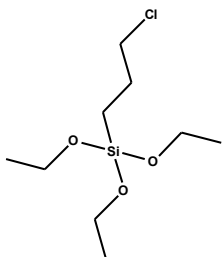


Figura 6.3. Esquema del silano CPTES en 2D (izquierda) y en 3D (derecha)

CPTES contiene un átomo de cloro como grupo terminal. El átomo de cloro provoca un desplazamiento de la carga electrónica. Los péptidos y las proteínas contienen grupos amino libres debido a la presencia del extremo N y los residuos de lisina. Por lo tanto, el grupo organofuncional de CPTES es capaz de reaccionar con péptidos y proteínas a través de una sustitución nucleófila tipo SN2 con los grupos amino libres del péptido como grupo nucleófilo, atacando al centro electrófilo del silano (Paredes 2014). La unión entre el cloro y el carbono en CPTES está polarizada debido a la diferencia de electronegatividades entre el carbono y el cloro. La proporción desigual de electrones en este enlace crea una falta de electrones en el átomo de carbono. Por esa razón, CPTES contiene un centro electrofílico. La amina libre del extremo N o los residuos de lisina de un péptido es un buen grupo nucleófilo que tiene un par libre de electrones para compartir y lo convierte en un centro con un exceso de densidad electrónica. La reacción se inicia por la interacción entre los grupos nucleófilos y electrófilos, donde el enlace entre el cloro y el carbono se rompe. Luego, un nuevo enlace entre el átomo de nitrógeno del grupo amino y el carbono de CPTES, dejando un átomo de hidrógeno del grupo amino (Paredes 2014). A continuación, se muestra un esquema de la reacción:

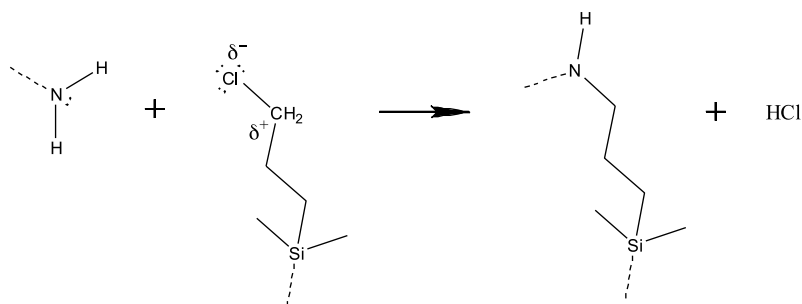


Figura 6.4. Esquema de la sustitución nucleofila entre CPTES y el N terminal formando un enlace covalente

3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES)

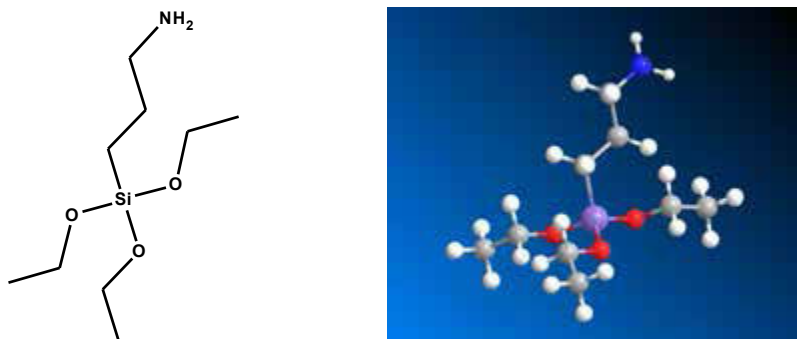


Figura 6.5. Esquema del silano APTES en 2D (izquierda) y en 3D (derecha)

APTES es similar a CPTES excepto por el grupo organofuncional terminal. APTES contiene un grupo amino primario al final de la cadena alifática. A pH neutro o básico, las aminas primarias contienen un par de electrones libres que se pueden compartir para formar un nuevo enlace covalente. Los derivados del ácido carboxílico, como los ésteres, contienen un grupo saliente unido al átomo de carbonilo. Como el enlace entre uno de los grupos salientes y el carbono del carbonilo está polarizado, así, los electrones están más cerca del átomo del grupo saliente que del carbono del carbonilo, ya es algo iónico y puede escindirse más fácilmente que en un enlace carbono-carbono o carbono-hidrógeno. Esta vía controla la reacción de los derivados del ácido carboxílico. El resultado global es que cuando una amina (o cualquier nucleófilo) reacciona con un derivado de ácido carboxílico, el resultado es que la amina reemplaza al grupo saliente (también se pierde hidrógeno del nitrógeno de la amina). Ver la Figura 6.6. La reacción global es una sustitución electrofílica (Aubin 2016, Godoy-Gallardo 2016).

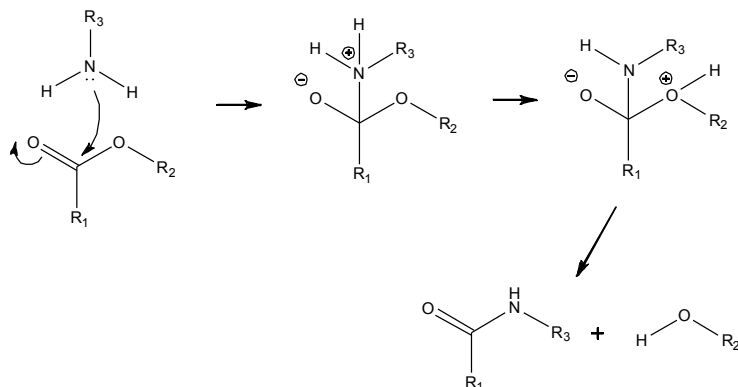


Figura 6.6. Esquema de la reacción entre una amina primaria y un éster

Los péptidos y las proteínas contienen numerosos ácidos carboxílicos, como el extremo C de una cadena de aminoácidos y residuos de ácido aspártico y glutámico. Entonces, una superficie silanizada APTES puede realizar enlaces covalentes con péptidos y proteínas que contienen grupos carboxílicos libres. Para que esta reacción suceda es necesario transformar previamente los ácidos carboxílicos en derivados de ácidos carboxílicos para hacer posible la reacción descrita en el párrafo anterior.

En el caso de usar APTES para silanizar la superficie, se propone hacerlo reaccionar con derivados de ácido carboxílico para inmovilizar los péptidos en la superficie de titanio. Para hacerlo posible, es necesario activar los ácidos carboxílicos y transformarlos en sus derivados. Existe una multitud de diferentes agentes de acoplamiento para realizar un enlace covalente entre una amina primaria y un ácido carboxílico. Estos agentes de acoplamiento se han desarrollado para abastecer el mercado de síntesis de péptidos, que ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años (Mas-Moruno 2015).

La mejor manera de obtener una alta eficiencia de reacción entre un ácido carboxílico y una amina es transformar el ácido carboxílico en un éster con un buen grupo saliente que crea una base fuerte cuando se va. Uno de los reactivos de acoplamiento más ampliamente utilizados en la síntesis de péptidos en fase sólida es el HBTU: O-Benzotriazol-N, N, N', N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato. Es barato, provoca muy poca racemización y su eficacia es una de las más altas alcanzadas. La Figura 6.7 muestra la estructura de HBTU y la Figura 6.8 la reacción de esterificación de un ácido carboxílico.

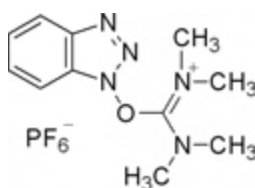


Figura 6.7. Esquema del O-Benzotriazol-N,N,N', N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato

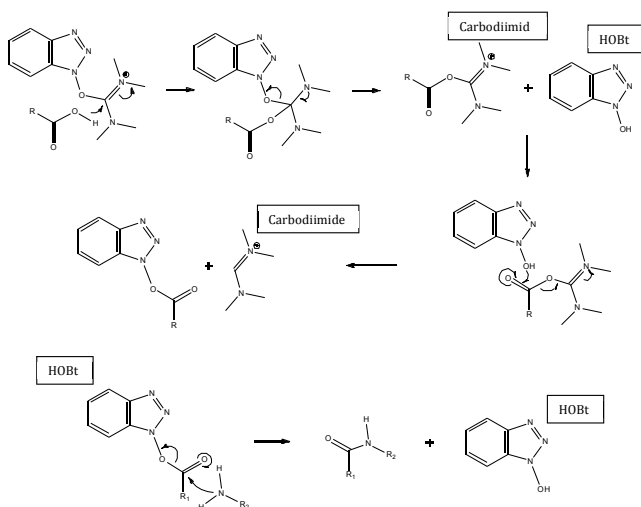


Figura 6.8. Esquema de la esterificación del HBTU de un carboxilato y su subsecuente reacción con una amina primaria

6.3.3. *Etapas 3: Entrecruzamiento*

En la sección anterior, se han descrito las directrices para realizar un enlace covalente entre el grupo amino de APTES y los grupos carboxílicos de un péptido con el fin de inmovilizarlo sobre una superficie de titanio. Como puede verse hasta ahora, CPTES puede reaccionar directamente con los grupos amino del péptido y APTES puede reaccionar con ácidos carboxílicos que se han activado previamente por medio de HBTU. La esterificación de ácidos carboxílicos conduce a tres problemas que deben resolverse para realizar una inmovilización controlada del péptido en la superficie:

- Especificidad: por lo general, los péptidos contienen más de un grupo carboxílico. Muchas veces, los residuos carboxílicos del péptido forman parte del motivo biológico que tiene que interactuar con las células. El ejemplo más directo es la secuencia RGD que contiene un residuo de ácido aspártico. Al preactivar un péptido, con HBTU, no hay control sobre qué ácidos carboxílicos se activan y cuáles no. Por lo tanto, el residuo de ácido aspártico de una secuencia RGD puede reaccionar con el grupo amino de APTES neutralizando su potencial biológico.
- Polimerización de péptidos: la mayoría de las veces, los péptidos contienen tanto aminas primarias como ácidos carboxílicos, comenzando desde el extremo C y N de un péptido que son un ácido carboxílico y una amina primaria respectivamente. Además, los residuos de lisina contienen una amina primaria y los residuos de ácido aspártico y glutámico contienen ácidos carboxílicos. Al preactivar un péptido con HBTU, los ácidos carboxílicos se preparan para reaccionar con aminas que están presentes en la misma cadena de aminoácidos o sus vecinos en una solución

concentrada. Por lo tanto, puede producirse polimerización incontrolada del péptido.

- **Racemización:** en química, la racemización se refiere a la conversión de una mezcla enantioméricamente pura (una en la que solo está presente un enantiómero) en una mezcla en la que están presentes más de uno de los enantiómeros. Si la racemización da como resultado una mezcla en la que los enantiómeros están presentes en cantidades iguales, la muestra resultante se describe como racémica o como racemato. Su efecto tiene una importancia primordial en las moléculas biológicas ya que la forma L de los aminoácidos y la forma D de los azúcares (principalmente la glucosa) suelen ser la forma biológicamente reactiva. La otra forma simplemente no participa en reacciones bioquímicas o puede causar efectos secundarios.

Para evitar estos tres problemas, se decidió desarrollar un nuevo método de entrecruzamiento que nos permitiera unir el péptido en la superficie silanizada de APTES de una manera más específica y evitar los problemas de la preactivación de los péptidos con HBTU. La idea, entonces, era continuar usando la reacción éster-amina debido a su alta eficacia, pero, aplicando una molécula de reticulación entre la amina APTES y el grupo amino del péptido. Esta molécula de reticulación debe tener las siguientes propiedades:

- Necesita un grupo carboxílico capaz de esterificarse para unirse al grupo amino APTES.
- Necesita otro grupo carboxílico capaz de esterificarse para unirse al grupo amino del péptido.
- De las dos oraciones anteriores podemos inferir que el reticulante necesita contener dos grupos carboxílicos. Por lo tanto,

es necesario que solo uno de los grupos carboxílicos del reticulante reaccione con APTES y el otro grupo carboxílico reaccionará con el péptido.

Para obtener el mejor rendimiento de reticulación, se han propuesto tres reticulantes diferentes que, a priori, cumplen los tres requisitos:

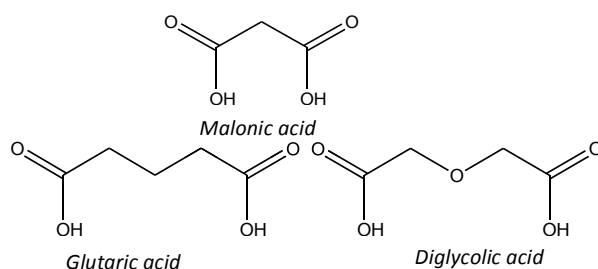


Figura 6.9: Estructuras químicas de tres agentes de entrecruzamiento

Los tres agentes reticulantes contienen dos ácidos carboxílicos como grupos terminales y sus longitudes se han seleccionado intencionadamente para ser cortas con el fin de evitar el tercer requisito que es que solo uno de los ácidos carboxílicos necesita unirse a APTES.

Entonces, la idea de la etapa de reticulación fue activar los ácidos carboxílicos del reticulante a través de HBTU y dejar que reaccione con APTES, una vez que se complete la reacción, las muestras se lavarán, eliminando todos los productos que podrían polimerizar o racemizar los péptidos. Finalmente, en una etapa posterior, el ácido carboxílico libre previamente activado del reticulante reaccionará con el grupo amino del péptido de una manera segura y controlada. La Figura 6.10 muestra la ruta de reacción del reticulante.

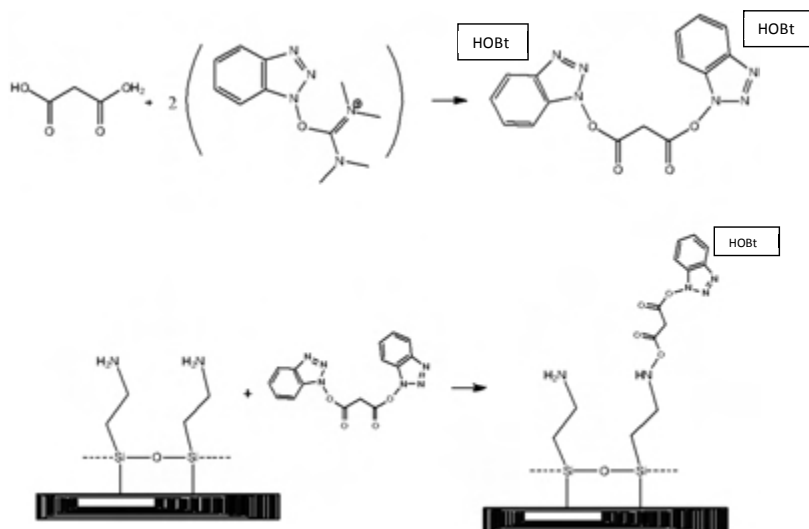


Figura 6.10. Reacción del ácido malónico con HBTU y su reacción con el grupo amino APTES anclado en el titanio

6.3.4. Etapa 4: Inmovilización peptídica.

El último paso del proceso de funcionalización es inmovilizar el péptido en la superficie. La etapa de inmovilización de péptido puede realizarse, en una superficie silanizada de CPTES, inmediatamente después de la silanización, mientras que en una superficie silanizada de APTES se debe realizar después de la reticulación.

Los péptidos tienen dos partes importantes con fines de funcionalización. Uno es el motivo biológico del péptido que interactuará con las células u otros elementos biológicos en el cuerpo. El otro es el sitio de enlace a la superficie. Este sitio debe ser específico y estar lejos del motivo biológico para dar acceso a los elementos biológicos para interactuar con él.

Como se decidió previamente debido a las vicisitudes del proceso de funcionalización, la molécula de enlace sería una amina primaria. Se decidió utilizar la amina N-terminal o aumentar las posibilidades de vincular la adición de una lisina al péptido en el N-Terminus. Después del N-terminal o la lisina, se decidió agregar una cadena de glicinas, que no son reactivas, para separar el sitio de unión del motivo biológico del péptido para proporcionar un mejor acceso. La figura 6.11 muestra un esquema de la modificación realizada sobre los péptidos elegidos para ser inmovilizados en la superficie.

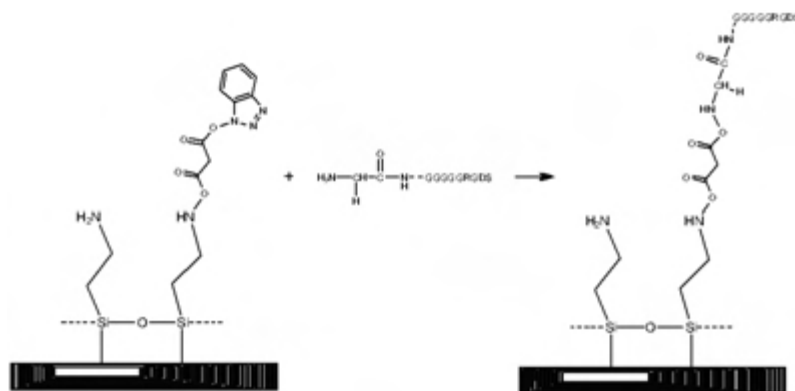


Figura 6.11: Reacción en la superficie del APTES-ácido malónico con el péptido GGGGGRGDS dando un anclaje covalente

6.4. Biofuncionalización para la osteointegración

Siguiendo las etapas de la biofuncionalización, una de las aplicaciones más claras ha sido la de unir péptidos y biomoléculas para acelerar el proceso de osteointegración. Uno de los ejemplos más claros y eficaces ha sido la unión de secuencias RGD con clara función de favorecer la formación ósea. En la Figura 6.12 se puede ver un esquema de la estrategia de biofuncionalización de un implante dental con secuencias RGD y la dife-

rente respuesta osteoblástica con y sin RGD. Como se puede observar la diferencia en el número de células y también en su extensión es muy significativa (Houseman 2001, Chua 2008, Chollet 2009).

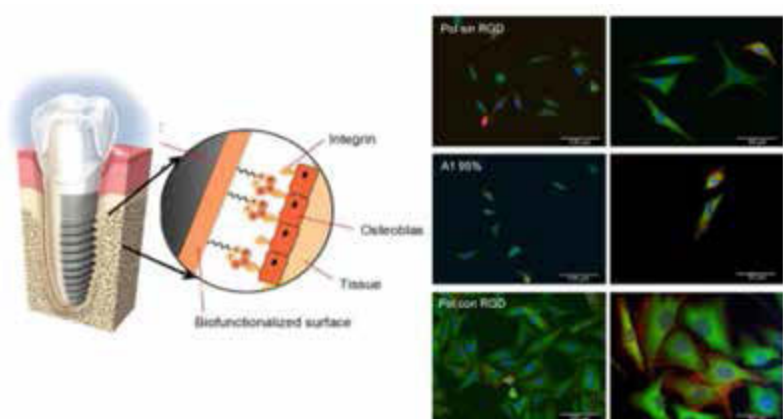


Figura 6.12. Biofuncionalización de un implante dental y diferencia de respuesta celular con y sin secuencia RGD

Hay dos aspectos muy importantes para garantizar la estabilidad de los péptidos en la superficie del implante dental. Uno de ellos, es que el proceso de esterilización no degrade la naturaleza de los péptidos. Este hecho hace que se descarten procesos que requieran altas temperaturas o bien gases como óxido de etileno ya que podrían variar las condiciones bioactivas de la biomolécula. Se ha demostrado que el proceso de esterilización óptimo para implantes biofuncionalizados es la radiación gamma.

El otro aspecto a tener en cuenta es que cuando el clínico inserte el implante dental en el que debe hacer tensión mecánica compresiva para dar una estabilidad primaria al implante dental no se pierdan los anclajes del péptido. Se han hecho muchos ensayos haciendo implantaciones y viendo la

cantidad de péptido que permanecía y aunque hay una cierta pérdida podemos garantizar la presencia de péptidos en esas condiciones.

En la Figura 6.13 se puede observar los resultados de péptidos en superficies expuestas en las condiciones de ultrasonidos más severas durante diferentes tiempos. Los esfuerzos de presión creados en la superficie del biomaterial son mucho más grandes que los que puede ejercer un clínico en la colocación de un implante. A pesar de las condiciones límites podemos observar la presencia de RGD en diferentes condiciones y en tiempos largos de tratamiento.

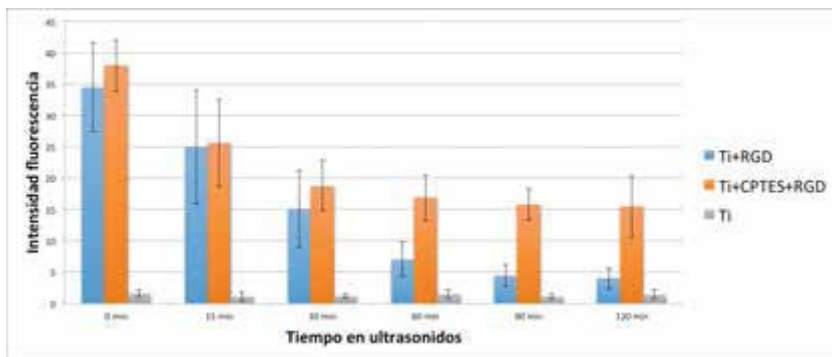


Figura 6.13. Estabilidad mecánica de los péptidos frente a ondas ultrasónicas de presión a diferentes tiempos y condiciones

Otra consideración en la biofuncionalización con péptidos RGD es la longitud de la cadena peptídica. Desde el punto de resistencia a la degradación es mejor que la cadena sea corta. También observamos con un experimento de cultivos de células mesenquimales de rata que las longitudes de cadena corta daban un mejor comportamiento biológico, como puede observarse en la Figura 6.14.

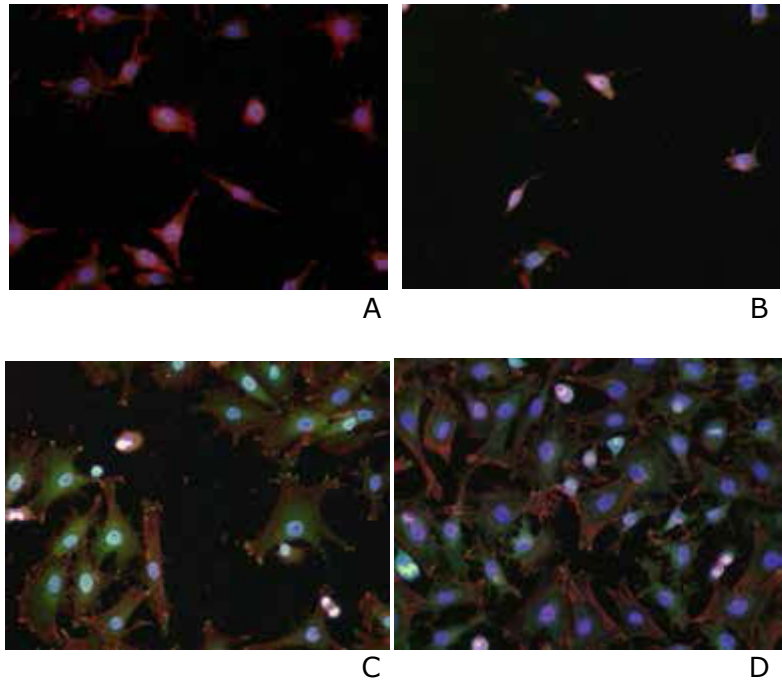


Figura 6.14. Respuesta celular para superficies biofuncionalizadas.

A. Titanio. B. Ti+CPTES. C. Ti+CPTES+ KGGGRGDS D. Ti+CPTES+KGRGDS

En la Tabla 6.1 pueden observarse los resultados de diferentes biofuncionalizaciones con RGD y las células osteoblásticas por unidad de superficie y la extensión celular. Se puede observar el excelente valor de 1960 osteoblastos por cm^2 y la extensión del 48.3% de la superficie de titanio con CPTES y con la secuencia KGRGDS

Tabla 6.1 Número de células y extensión celular osteoblástica para diferentes secuencias RGD sobre titanio

	Número de células/ cm^2	Extensión celular (%)
Ti limpio	$57,2 \pm 118,8$	$41,4 \pm 10,7$
Ti+CPTES	$45,0 \pm 7,2$	$16,7 \pm 13,1$

Cont...

	Número de células/cm ²	Extensión celular (%)
Ti+KGRGDS	589,7 ± 78,4	34,5 ± 10,1
Ti+KGGGRGDS	625,7 ± 58,7	37,5 ± 11,3
Ti+KGRDGS	270,1 ± 11,7	28,8 ± 12,7
Ti+CPTES+KGRGDS	1960,60 ± 159,0	48,3 ± 15,5
Ti+CPTES+KGGGRGDS	847,7 ± 114,5	58,2 ± 20,9
Ti+CPTES+KGRDGS	225,1 ± 15,1	29,8 ± 7,6

Otro mecanismo de funcionalización para la osteointegración es evitar la presencia cerca de la superficie del implante dental de TGFβ-1. Este polipéptido es una citoquina de la superfamilia de las *transforming growth factor* y que tiene propiedades como las siguientes:

- Incrementa el depósito de colágeno y otras proteínas.
- Promueve el crecimiento celular osteoblástico
- Inhibe la producción de fosfatasa alcalina y por tanto la mineralización del hueso.
- Favorece la fibrogénesis (Figura 6.15)

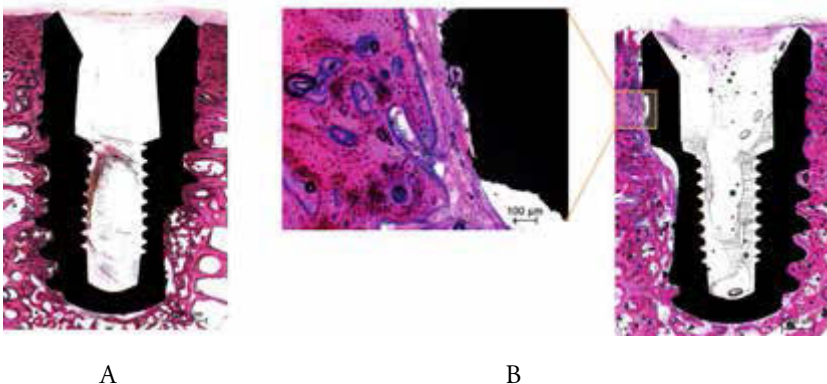


Figura 6.15. A. Implante dental sin presencia de TGFβ-1 con una buena osteointegración y B. con presencia de TGFβ-1 y tejido blando alrededor del implante dental

Este hecho hace que tengamos unos péptidos que inhiben la acción del TGF β -1 y por tanto favorece la formación de hueso. Los péptidos inhibidores son los denominados P17: NH₂-KRIWFIPRSSWYERA-COOH y el P144: NH₂-TSDA-SIIWAMMQN-COOH. Estos péptidos anclan la acción del factor TGF β -1 y desactivan el factor en las zonas cercanas al implante dental, permitiendo una buena osteointegración (Sevilla 2015, Sevilla 2017).

Se podría realizar también la funcionalización con colágeno para poder crecer tejido blando en las zonas del cuello del implante dental y producir un buen sellado biológico. En la Figura 6.16 puede observarse una biofuncionalización para tejidos blandos. Es decir, la biofuncionalización permite favorecer el crecimiento de los tejidos que el clínico desee, además de incorporar péptidos que tengan funciones anticancerígenas, antiinflamatorias, ... o bactericidas como veremos en el capítulo siguiente.

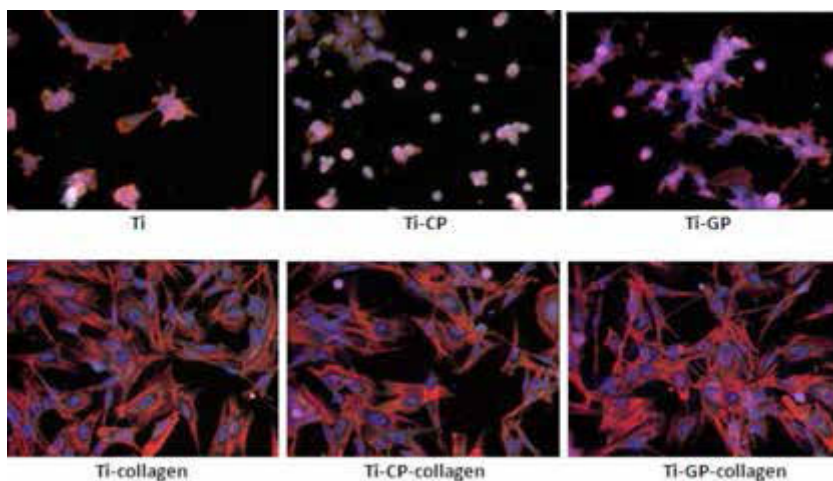


Figura 6.16. Titanio biofuncionalizado con colágeno para la obtención de tejidos blandos

6.5. Biofuncionalización para implantes bactericidas

Otra de las principales funciones que podemos incorporar a los implantes dentales es el anclaje de péptidos que tengan la característica bactericida con el fin de evitar la periimplantitis. Anteriormente, hemos visto diferentes mecanismos de prevenir la colonización bacteriana, así como agentes bactericidas, como las nanopartículas de plata. Como vimos, los fármacos se liberan en tiempos cortos y no presentan la eficacia a largo plazo. En este caso, los péptidos antibióticos están anclados en la superficie del implante dental y su eficacia es a largo plazo.

Uno de estos péptidos es la lactoferrina 1-11 (MPA-(Ahx)₃-GRRRRSVQWCA-NH₂). Es uno de los componentes del sistema inmunológico muy presente en las mucosas. La carga positiva de la lactoferrina secuestra a la bacteria dadas las cargas negativas o dominios negativos que presentan las bacterias. Además, la lactoferrina ata al hierro enlazado con las glicoproteínas inhibiendo el crecimiento de la bacteria en la fase temprana de la infección.

En la Figura 6.17 puede observarse la eficacia de la lactoferrina a diferentes disoluciones Ti_NC50, Ti_NC100, Ti_NC200 para los cultivos de *Streptococcus Sanguinis*.

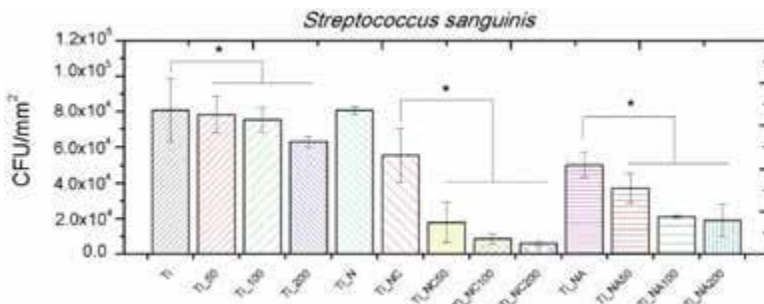


Figura 6.17. Colonias de *Streptococcus Sanguinis* en implantes dentales control y biofuncionalizados con lactoferrina

Otro de los agentes bactericidas fue el TESPSA. El titanio activado (presenta grupos OH en superficie) se silaniza con 3-trietoxisilyl propilsuccinico anhidro. El proceso consiste en la inmersión del metal en una disolución del agente silanizador en medio de tolueno anhidro y a la que se añade una disolución 3% (v/v) of N,N-diisopropylethylamine (DIEA) para mantener la disolución alcalina.

Los estudios de cultivos celulares con fibroblastos muestran una ligera reducción en el número de células pero que en ningún caso alcanzan el límite del 20% que podría significar señales de citotoxicidad. El comportamiento con los cultivos de células osteoblásticas no mostraron cambios estadísticamente significativos con el comportamiento en titanio control. Los estudios de osteocalcina, fosfatasa alcalina y la expresión génica del BMP-2 que evalúa como un buen indicador de la actividad osteoblástica mayores valores que en el titanio control.

La adhesión bacteriana y la formación de biofilm (Figuras 6.18 y 6.19) se reducen muy significativamente para las bacterias *S.sanguinis* y *L.salivarius* respecto las muestras no tratadas. La ausencia de bacterias permite que la actividad de adhesión, proliferación y diferenciación celular de las células tanto en el caso de fibroblastos como osteoblastos se vea acelerada.

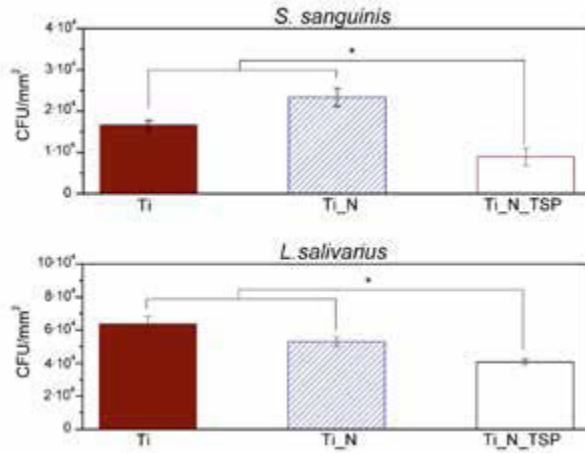


Figura 6.18. Adhesión de bacterias en el titanio control (Ti), titanio con tratamiento de NaOH (Ti_N) y titanio con adsorción de TESPSA (Ti_N_TSP). Después de 2 horas de incubación a 37°C. Los resultados de formación de colonias (CFU) se normalizaron por unidad de superficie. Las diferencias estadísticamente significativas están indicadas con “*” (P < 0.05)

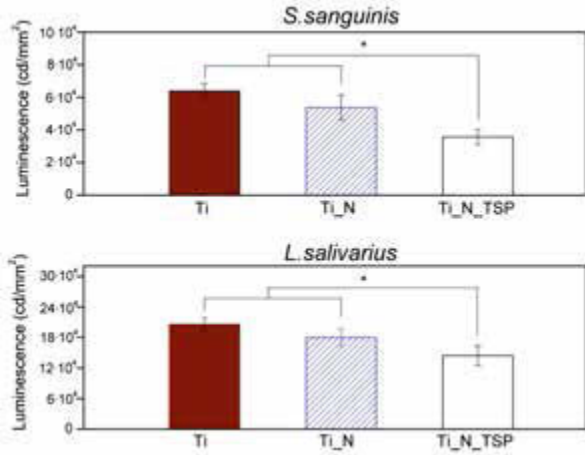


Figura 6.19. Formación de biofilm en el titanio control (Ti), titanio con tratamiento de NaOH (Ti_N) y titanio con adsorción de TESPSA (Ti_N_TSP). Después de 24 horas de incubación a 37°C.

Los resultados de biofilm se obtuvieron mediante luminiscencia y se normalizaron por unidad de superficie. Las diferencias estadísticamente significativas están indicadas con “*” (P < 0.05)

Se realizaron estudios en perros Beagle provocando colonización bacteriana, siguiendo las normas internacionales para determinar la respuesta bactericida, a diferentes tiempos de implantación utilizando implantes dentales de la marca Klockner (Figura 6.20). Los resultados que se obtuvieron fueron que en los implantes con tratamiento de TESPSPA no hubo una inflamación considerable y se observó una osteointegración normal respecto a los implantes que fueron colocados en bocas sin infección. Además, se pudo determinar como la reabsorción ósea media en el cuello del implante tratado con TESPSPA fue de 0.8 mm respecto a 2.2 mm en los implantes sin tratamiento de TESPSPA. Las histologías mostraron un tejido óseo normal y por tanto no afecta al crecimiento o morfología tisular.



Figura 6.20. A. Ligaduras para provocar la infección B. Al cabo de tres meses, se puede observar la importante reabsorción en el implante control respecto al segundo biofuncionalizado con TESPSPA

En la Figura 6.21 se muestra la histología del corte longitudinal del implante dental biofuncionalizados con TESPSPA.

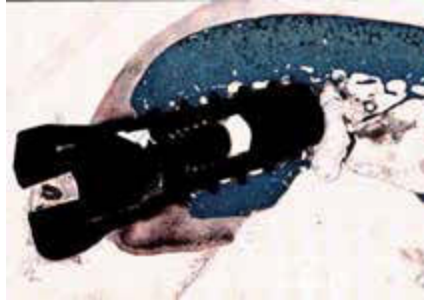


Figura 6.21. Histología de un implante dental biofuncionalizado con TESPSPA donde se produce una reducción muy importante de la reabsorción ósea en comparación con el implante sin biofuncionalizar

En la Figura 6.22 se puede apreciar los valores de la reabsorción ósea para los implantes dentales sin tratar (S), tratados con nanopartículas de plata (A) y los biofuncionalizados con TESPSPA (T). Se puede apreciar que el tratado con TESPSPA presentan la menor reabsorción ósea en los estudios realizados hasta 6 meses de implantación en una mandíbula de perro Beagle con infección.

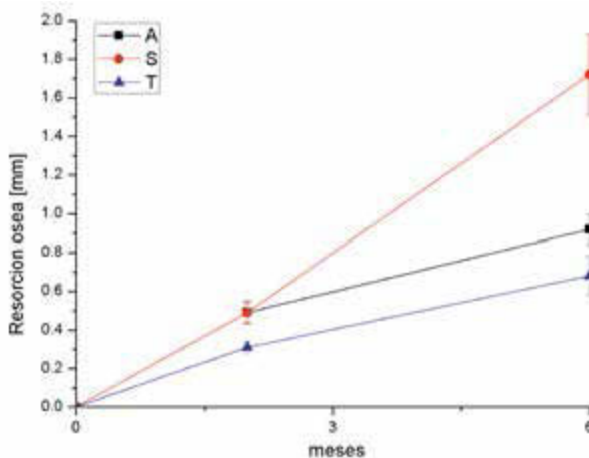


Figura 6.22. Reabsorción ósea de diferentes implantes dentales sin tratar (S), tratados con nanopartículas de plata (A) y los biofuncionalizados con TESPSPA (T) a diferentes tiempos de implantación en ambiente de infección severa

En la actualidad, se están llevando a cabo análisis bacterianos con elementos muy patógenos de la cavidad oral en la que se demuestra la eficacia del TESPASA como elemento bactericida sin afectar al comportamiento biológico de fibroblastos u osteoblastos.

Se está trabajando en los implantes “tres en uno”, es decir, implantes dentales que en su superficie podamos tener péptidos que fomenten la osteointegración juntamente con agentes bactericidas y/o bacteriostáticos, así como añadirle sensores que puedan indicar al clínico y de manera no presencial para el paciente (internet) el grado de contaminación bacteriana y/o el grado de osteointegración.

6.6. Sensores

La periimplantitis, una inflamación causada por la formación de biofilm, constituye una causa importante de fracaso del implante en odontología. Por lo tanto, la detección de patógenos bacterianos en los primeros pasos del crecimiento del biofilm representa una estrategia muy poderosa para prevenir las infecciones relacionadas con implantes. Entre los diferentes métodos para detectar bacterias patógenas, biosensores basados en impedancia, se presentan ventajas clave en términos de miniaturización, mejora en la sensibilidad y bajo costo. A este respecto, los péptidos antimicrobianos (AMP), que tienen la capacidad de interactuar selectivamente con la membrana celular, pueden usarse para desarrollar elementos de reconocimiento biológico altamente efectivos.

Por lo tanto, se ha combinado el uso de Espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) miniaturizado e integrado y la capacidad de los AMP como mitades de biorreconocimiento robustas para obtener biosensores con alta sensibilidad, espe-

cificidad y bajos límites de detección para bacterias patógenas. Para este fin, se sintetizó un AMP potente derivado de la lactoferrina humana por química en fase sólida e inmovilizado covalente en matrices de electrodos interdigitados (IDEA).

La espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) y la espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) se emplearon para optimizar y caracterizar el método de inmovilización para obtener la mayor densidad de unión de péptidos. La silanización en fase de vapor con epoxisilano y la inmovilización de péptidos a pH = 8,5 dio como resultado la mayor extensión de unión de péptidos en los biosensores.

La interacción de *S. sanguinis* con el AMP en la superficie del sensor provocó cambios en los espectros de impedancia, que se asociaron de manera unívoca con la presencia de bacterias. Por lo tanto, estos resultados ilustran que los sensores basados en impedancia recubiertos con AMP pueden detectar eficazmente la colonización bacteriana en las superficies. Los resultados de este trabajo sugieren que nuestro enfoque puede ser eficaz para prevenir la formación de biofilms debido a una detección temprana de colonizadores primarios y su reducción por medios terapéuticos.

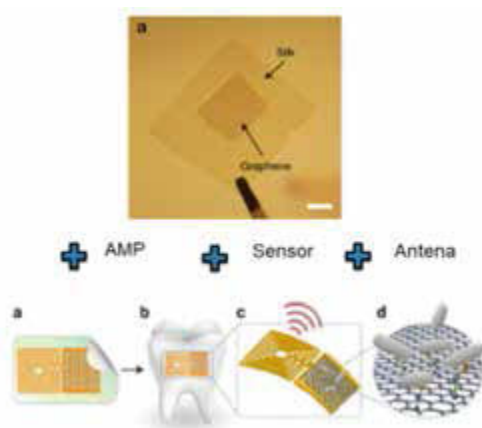


Figura 6.23. Microsensor de bacterias con antena para transmisión de resultados

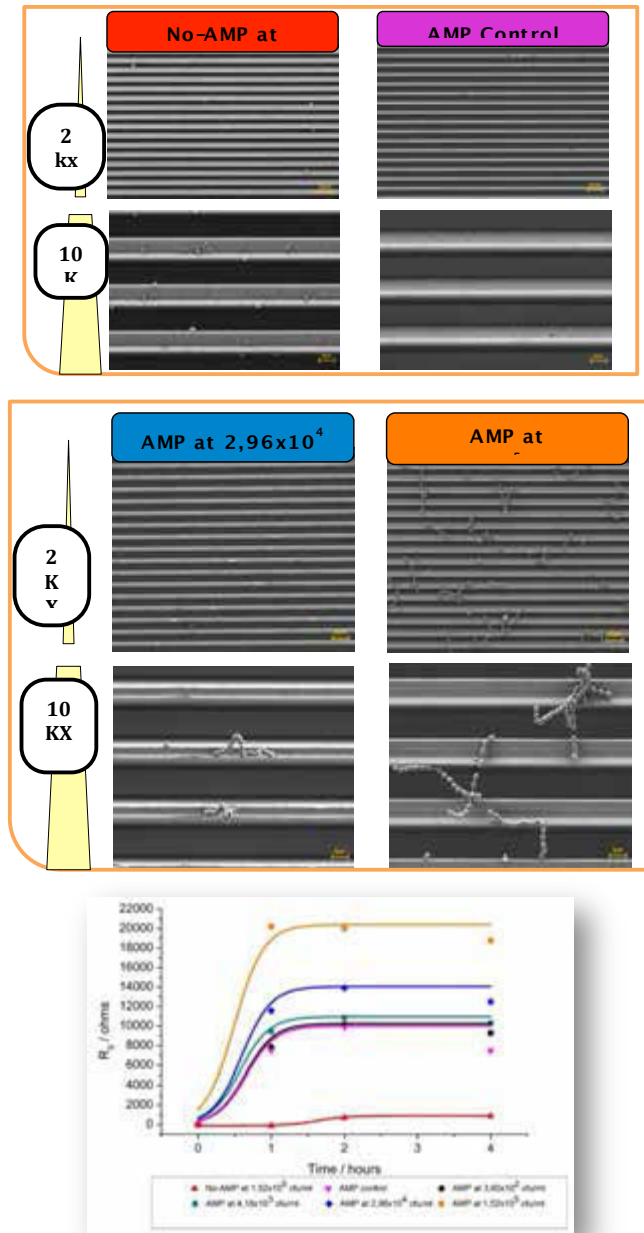


Figura 6.24 Resultados de impedancia eléctrica que informa sobre la presencia de bacterias

Otro tipo de sensores para determinar el grado de osteointegración con microcircuitos colocados en los implantes dentales han ido desarrollado. Sin embargo, la anisotropía del tejido óseo y la gran cantidad de líquidos provoca que los valores de osteointegración no sean lo suficientemente sensibles para ser aplicados en implantología.

Se sigue investigando, pero hay grandes dificultades ya que además de las razones anteriores sobre las propiedades del hueso, el sensor debe aplicar una onda mecánica y complica tecnológicamente el sensor. De todas formas, el que el clínico pueda tener en su teléfono móvil la capacidad de osteointegración de cada implante de cada paciente puede ahorrar tiempo de tratamiento y ganar en seguridad y confort en la vida del paciente.



❖ BIBLIOGRAFIA

- Albertini M, M.Fernandez-Yague, P.Lazaro, M.Herrero-Climent, JV Rios-Santos, P.Bullon, FJ.Gil Advances in surfaces and osseointegration in implantology. Biomimetic surfaces. Med Oral Patol Oral Cir Bucal doi:10.4317/medoral.20353. 20(3) (2015) 316-325.
- Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Acta Orthop Scand 52 (1981) 155-170.
- Alvarez, K., Nakajima H., Metallic scaffolds for bone regeneration. Materials 2, (2009): 790-832.
- Andreu D, Rivas L. Péptidos en biología y biomedicina. Madrid, Spain: Raycar S.A., 1997.
- Aparicio C, Gil FJ, Planell JA, Engel E. Human osteoblast proliferation and differentiation on grit-blasted and bioactive titanium for dental applications. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 13 (2002) 1105-1111.
- Aparicio C, F.J.Gil, C.Fonseca, M.Barbosa and J.A.Planell. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications”. Biomaterials. 24 (2003) 263-273.
- Aparicio C, JM.Manero, F.Conde, M.Pegueroles, JA.Planell, M.Vallet-Regí and FJ.Gil. “Acceleration of apatite nucleation on microrough bioactive titanium for bone-replacing implants”. Journal of Biomedical Materials Research 82A (2007) 521-529.

- Aparicio C., E.Salvagni, M.Werner, E.Engel, M.Pegueroles, C.Rodriguez-Cabello, F.Muñoz, J.A.Planell and F.J.Gil. Bio-mimetic treatments on dental implants for immediate loading applications”. *Journal of Medical Devices*. 3 (2009) DOI: 10.1115/1.3190476.
- Arciniegas, M., Aparicio, C., Manero, et al., Low elastic modulus metals for joint prosthesis: Tantalum and nickel–titanium foams. *J. Eur. Ceram. Soc.* 27, (2007): 3391–3398.
- Aubin H, C.Mas-Moruno, M.Iijima, N.Schütterle, M.Steinbrink, A.Assmann, F.J.Gil, A.Lichtenberg, M.Pegueroles, P.Akhyari. Customized interface biofunctionalization of decellularized extracellular extracellular matrix: Toward enhanced endothelization. *Tissue Engineering Part C*. 22 (5) (2016) 496-508.
- 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.
- Bader R, E.Steinhauser, G.Willmann and R.Gradinger. *Key Engineering Materials*. 192-195 (2001) 549-552.
- Bagno A, di Bello C. Surface Treatment and Roughness Properties of Ti-based Biomaterials. *J Mater Sci: Mater Med* 15 (2004) 935-949.
- Balshi TJ, Wolfinger GJ, Balshi II SF. Analysis of 356 pterygo-maxillary implants in edentulous arches for fixed prosthesis anchorage. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14 (1999) 398-406.
- Baron, R. *the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. London. Lippincott Williams and Wilkins, (1997). 429-431.

- Barrias CC, Martins MCL, Miranda MCS, Barbosa MA. Adsorption of a therapeutic enzyme to self-assembled monolayers: effect of surface chemistry and solution pH on the amount and activity of adsorbed enzyme. *Biomaterials* (2005); 26:2695-2704.
- Basu B. *Int. Mat. Rew.* 50 (4) (2005) 239-256.
- Bell BF, Schuler M, Tosatti S, Textor M, Schwartz Z, Boyan BD. Osteoblast response to titanium surfaces functionalized with extracellular matrix peptide biomimetics. *Clin Oral Implants Res* (2011); 22:865-872.
- Bobynd JD, Mortimer ES, Glassman AH, Engh CA, Miller JE, Brooks CE. Producing and avoiding stress shielding. *Clin Orthop Rel Res* 264 (1992) 79-96.
- BoyanBD, Schwartz Z. Modulation of osteogenesis via implant surface design en "Bone engineering" Ed. Davies JE. Toronto (1999) pp.232-239.
- Boyan BD, Lohmann CH, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD. Schwartz Z. Mechanisms involved in osteoblasts response to implant surface morphology. *Annu Rev Mater Res* 31 (2001) 357-371.
- Boyde A. <http://www.brsoc.org.uk/gallery/index.htm>. Bone Research Society. (2009).
- Boyer R. Welsh G, Collings EW (eds.) "Materials Properties Handbook: Titanium Alloys". ASM International, Materials Park (1994).
- 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.

- 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.
- 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.
- Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. "Prótesis tejido-integradas. La osteointegración en la odontología clínica". Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin (1987).
- Breme J, Biehl V. Metallic biomaterials. En "Handbook of Biomaterials Properties"; eds. Black J, Hastings G. Chapman & Hall, London (1998), p.135.
- Breme J, Biehl V. Metallic biomaterials. En "Handbook of Biomaterials Properties"; eds. Black J, Hastings G. Chapman & Hall, London (1998), p.137.
- 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).
- 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.
- Brunski JB. Biomechanical factors affecting the bone-dental implant interface. *Clinical Mater* 10 (1992) 153-201.
- 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.
- 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.
- Cai K, Frant M, Bossert J, Hildebrand G, Liefelth K, Jandt KD. Surface functionalized titanium thin films: Zeta-potential, protein adsorption and cell proliferation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2006); 50:1-8.
- Cao W, Hench LL. Bioactive materials. *Ceram Int* 22 (1996) 493-507.
- Caparros C, J.Guillem-Martí, M.Punset, M.Molmeneu, J.Calero, FJ.Gil. Mechanical properties and in vitro biological response to porous titanium alloys for intervertebrae implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 39, (2014); 79-86. DOI:10.1016/j.jmbbm.2014.05.029.
- 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.
- Chollet C, Chanseau C, Remy M, Guignandon A, Bareille R, Labrugère C, Bordenave L, Durrieu M. The effect of RGD density on osteoblast and endothelial cell behavior on RGD-grafted polyethylene terephthalate surfaces. *Biomaterials* (2009); 30:711-720.
- Chua P, Neoh K, Kang E, Wang W. Surface functionalization of titanium with hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte multilayers and RGD for promoting osteoblast functions and inhibiting bacterial adhesion. *Biomaterials* (2008); 29:1412-1421.

- Clement J, P.Torres, F.J.Gil, J.A.Planell, R.Terradas and J.A.Planell. *J. of Mater. Sci.: Materials in Medicine*. Vol. 10 (1999) 437-441.
- Colling EW. "The Physical Metallurgy of Titanium Alloys". American Society for Metals. Metals Park, Ohio, 1984.
- Cohran 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.
- Curtis A, Wilkinson C. New depths in cell behaviour: reactions of cells to nanotopography. En "cell behaviour: control and mechanisms of motility" Portland Press Ltd. London (1999) pp.15-26.
- Dalby MJ, Childs S, Rhielde MO, Johnstone HJ, Affrossman S, Curtis AS. Fibroblast reactions to island topography: changes in cytoskeleton and morphology with time. *Biomaterials* 24 (2003) pp. 927-395.
- Darling D. <http://www.brsoc.org.uk/gallery/index.htm>. Bone Research Society. (2008).
- 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.
- Davies J.E., Hosseini M.M., Bone engineering, Ed Squared Inc. (2000): 1-14.
- 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.

- Devlin H., Honer K, Ledgerton D. A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. *J Prosthet Dent* 1998; 79:323-327.
- Elliot J.C, Structure and chemistry of the apatites and other calcium ortophosphates, Elsevier, Oxford. (1994): 102-121.
- Eck, K.R., Bridwell, K.H., Ungacta, F.F., et al., Analysis of titanium mesh cages in adults with minimum two-year follow-up. *Spine* 25, (2000): 2407-2415.
- Ekblad T, Liedberg B. Protein adsorption and surface patterning. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* (2010); 15:499-509.
- 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.
- 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).
- 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.
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiphatogenesis. *Eur J Oral Sci* 106 (1998) 721-764.
- 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.
- Fariñas JC, R.Moreno, J.Requena and J.S.Moya. Mat. Sci. Eng. A109 (1989) 97-99.
- Fiorellini JP, Engebretson SP, Donath K, Weber HP. Guided bone regeneration utilizing expanded polytetrafluoroethylene membranes in combination with submerged and non-submerged dental implants in beagle dogs. J Periodontol 69 (1998) 528-535.
- Fisher TE, M.P.Anderson and S.Jahanmir. J.Am.Ceram.Soc. 72 (1989) 252-257.
- 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 Surical Implants. ASTM Special Technical Publication 796"; eds. Luckey HA, Kubli F. ASTM, Philadelphia (1983) p. 206-219.
- Friberg B. Sterile operating conditions for the placement of intraoral implants. J Oral Maxillofac Surg 54 (1996) 1334-1336.
- Fritz ME. Implant Therapy II. Ann Periodont 1 (1996) 796-815.
- Gil FJ, Sánchez LA, Espias A, Planell JA. In vitro corrosion behaviour and metallic ion release of different prosthodontic alloys". International Dental Journal. 49 (6) (1999)347-351.
- Gil FJ, J.A.Planell "Behaviour of normal grain growth kinetics in single phase titanium and titanium alloys".. Materials Science & Engineering A, 283 (2000) 17-24.
- Gil FJ, Ginebra MP, Planell JA. Surface hardening by anodizing and heat treatments of Ti-6Al-4V alloy for articular prostheses". Biomedical Materials and Engineering. 12 (2002) 271-281.

- Gil FJ, D.Rodriguez and C.Aparicio. Variation of roughness and adhesion strength of deposited apatite layers on titanium dental implants". *Materials Science & Engineering C* 31 (2011), pp. 320-324. doi. 10.1016/j.msec.2010.09.018.
- Gil FJ, Manzanares N, Badet A, Aparicio C, Ginebra MP. Biomimetic treatment on dental implants for short -term bone regeneration. *Clinical Oral Investigations* 18 (1) (2014) 59-66. DOI: 10.1007/s00784-013-0953-z.
- Gil FJ. "The effect of shot blasting and heat treatment on the fatigue behavior of titanium for dental implant applications". *Dental Materials* 23 (2007) 486-491.
- Gil FJ, C.Aparicio, J.M.Manero, A.Padrós. "Influence of the height of the external hexagon and surface treatment on fatigue life of commercially pure titanium dental implants". *The International Journal of Oral &Maxillofacial Implants* 24 (2009) 583-590.
- Gil FJ, D. Rodriguez and C.Aparicio. Variation of roughness and adhesion strength of deposited apatite layers on titanium dental implants". *Materials Science & Engineering C* 31 (2011), pp. 320-324.
- Gil FJ, Rodriguez A, Espinar E, Llamas JM, Padulles E, Juarez A Effect of the oral bacteria on the mechanical behavior of titanium dental implants". *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 27 (1) (2012), 64-68.
- Ginebra MP, C.Aparicio, E.Engel, M.Navarro, F.J.Gil and J.A.Planell Calcium phosphate bone substitutes".. *Medical Journal of Malaysia* 59 (suppl B) (2004) 65-66.
- Godoy-Gallardo M, A.Rodríguez-Hernández, L.Delgado, JM.Manero, F.J.Gil, D.Rodriguez.Silver deposition on titanium surface by electrochemical anodizing process reduces bacterial adhesion of *Streptococcus sanguinis* and *Lactobaci-*

- llus salivarius”. *Clinical Oral Implant Research*. (2014). Doi: 10.1111/clr.12422.
- Godoy-Gallardo M, Zhejun Wang, Ya Shen, José M. Manero, Francisco J. Gil, Daniel Rodriguez, Markus Haapasalo. Antibacterial Coatings on Titanium Surfaces: A Comparison Study Between in Vitro Single-Species and Multispecies Biofilm. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, (2015), 7 (10), pp 5992–6001.
- Godoy-Gallardo M, Pablo Sevilla, José M. Manero, F.J. Gil, Daniel Rodriguez. Anhydride-functional silane immobilized onto titanium surfaces induces osteoblast cell differentiation and reduces bacterial adhesion and biofilm formation. *Materials Science and Engineering C*. Vol., 1 February 2016, Pages 524–532. doi:10.1016/j.msec.2015.10.051.
- 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.
- Gray, H. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. 1825–1861.
- Guillem J, L.Delgado, M.Godoy-Galardo, M. Pegueroles, M.Herrero, FJ. Gil Fibroblast adhesion and activation onto micro-machined titanium surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. 00, 2012, 1-11 DOI. 10.1111/j.1600-0501.2012.02451.x.
- 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.
- 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 biome-

- dical implants. Corrosion and organic and biological electrochemistry divisions. Proc Vol 94-15"; eds. Kovacs P, Istaphanous NS. The Electrochemical Chemistry, Pennington (1994), p. 126-137.
- Hanff G, Danielsen N, Thomsen P. E-PTFE in rabbit knee-joints. *J Mater Sci: Mater Med* 5 (1994) 473-480.
- 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.
- 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.
- Henrich VE, Cox PA. "The surface science of metal oxides". Cambridge University Press, Cambridge (1994).
- Herrero-Climent M, M.Romero, P.Lázaro, JV Rios, R.A.Pérez, FJ.Gil. Effectiveness of a new dental implant bioactive surface; histological and histomorphometric comparative study in minipigs. *Clinical Oral Investigations*. Doi.org/10.1007/s00784-017-2223-y.
- Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials* (2003); 24:4385-4415.
- Hlady V, Buijs J. Protein adsorption on solid surfaces. *Curr Opin Biotechnol* (1996); 7:72-77.
- Houseman BT, Mrksich M. The microenvironment of immobilized Arg-Gly-Asp peptides is an important determinant of cell adhesion. *Biomaterials* (2001);22:943-955.

- Imamura K, Kawasaki Y, Nagayasu T, Sakiyama T, Nakanishi K. Adsorption characteristics of oligopeptides composed of acidic and basic amino acids on titanium surface. *Journal of Bioscience and Bioengineering* (2007); 103:7-12.
- 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).
- Lucci G, Battocchio C, Dettin M, Ghezzi F, Polzonetti G. An XPS study on the covalent immobilization of adhesion peptides on a glass surface. *Solid State Sciences* (2010); 12:1861-1865.
- Jee W.S., Integrated Bone Tissue Physiology. In: *Bone Mechanics Handbook*, S.C. Cowin Ed, Boca Raton, (2001), vol. 1. 132-145.
- 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.
- Jones FH. Teeth and bones: applications of surface science to dental materials and related biomaterials. *Surf Sci Reports* 42 (2001) 75-205.
- Kaiser E, Colescott RL, Bossinger CD, Cook PI. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. *Anal Biochem* (1970); 34:595-598.
- Karageorgiou, V., Kaplan, D., Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 26, (2005):5474-5491.
- Kao P, Parhi P, Krishnan A, Noh H, Haider W, Tadigadapa S, Allara DL, Vogler EA. Volumetric interpretation of protein adsorption: Interfacial packing of protein adsorbed to hydro-

- phobic surfaces from surface-saturating solution concentrations. *Biomaterials* (2011); 32:969-978.
- Kasemo B, Lausmaa J. Surface science aspects on inorganic biomaterials. *CRC Crit Rev Biocompat* 2 (1986) 335-380.
- Kasemo B. Biological surface science. *Surf Sci* 500 (2002) 656-677.
- Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* 49 (1983) 832-837.
- Kee Mc MD, Nanci A. Ultrastructural, cytochemical, and immunocytochemical studies on bone and its interfaces. *Cells Mat* 3 (1993) 219-243.
- Kilpadi DV, Raikar GN, Liu J, Lemons JE, Vohra Y, Gregory JC. Effect of surface treatment on unalloyed titanium implants: Spectroscopic analyses. *Journal of Biomedical Materials Research* (1998); 40: 646-659.
- 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.
- 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.
- Krishna, B.V., Bose, S., Bandyopadhyay, A., Low stiffness porous Ti structures for load-bearing implants. *Acta Biomater.* 3, (2007): 997-1006.
- Kujalaa, S., Ryhanen, J., Danilovb, A., et al. Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel–titanium bone graft substitute. *Biomaterials* 24, (2003): 4691–4697.
- Lake FT. Biología ósea básica en implantología. En “Implantes Dentales endoóseos”; ed. McKinney RV Jr. Mosby, Barcelona (1993) p. 52-61.

- Lang, N. P.; Berglundh, T.; Periodontology, W. G. o. S. E. W. o., Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* (2011), 38 Suppl 11, 178-81.
- 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.
- 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.
- Lázaro P, M.Herrero-Climent, F.J.Gil. "Evaluation of titanium dental implants after failure of osseointegration by means of X-ray photoelectron spectroscopy, electron microscopy and histological studies. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 3 (2010) 1073-1077.
- Lazzara RJ. Immediate implant placement into extraction sites: Surgical and restorative advantages. *Int J Periodont Rest Dent* 9 (1989) 333-343.
- Lekholm U, Zarb GA: Patient selection and preparation. In: Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T (eds): *Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry*. Quintessence, Chicago (1985): 199-209.
- Leventhal GS. Titanium a metal for surgery. *J Bone Joint Surg* 33A (1951) 473.
- Li, J.P., Habibovic, P., Doel, M.V.D., et al,. Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition. *Biomaterials*. 28, (2007):2810-2820.

- Lide DR. "CRC Handbook of Chemistry and Physics". CRC Press, London (1994).
- Lim JE., Lee YJ., Kim YJ., Lim YS. Comparison of cortical bone thickness and root proximity at maxillary and mandibular interradicular sites for orthodontic mini-implant placement. *Orthodontics & Bone*. DOI 10.1111 / j.1601-6343.2009.01465.x. p,232-239. <http://depts.washington.edu/bo-nebio/ASBMRed/cells.html>.
- Lindhe, J.; Meyle, J.; Periodontology, G. D. o. E. W. o., Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* (2008), 35 (8 Suppl), 282-5.
- Lloyd-Williams P, Albericio F, Giralt E. Chemical approaches to the synthesis of peptides and proteins (new directions in organic & biological chemistry). : CRC-Press, 1997.
- Ma Y, Lin J. Effect of pre-sonication on removal of organic matters resulting from chlorinated humic acids. *Water Science and Technology* (1998);38:253-260.
- Manero JM, Gil FJ, Planell JA. "Deformation mechanisms of Ti-6Al-4V alloy with a martensitic microstructure subjected to oligocyclic fatigue". *Acta Materialia*. 48 (2000) 3353-3359.
- 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.
- Mas-Moruno C, Beatriz Garrido, Daniel Rodriguez, Elisa Ruperez, F. Javier Gil. Biofunctionalization strategies on tantalum-based materials for osseointegrative applications. *J Mater*

- Sci: Mater Med (2015) 26:109. DOI 10.1007/s10856-015-5445-z.
- 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.
- McArthur EA, Ye T, Cross JP, Petoud S, Borguet E. Fluorescence Detection of Surface-Bound Intermediates Produced from UV Photoreactivity of Alkylsiloxane SAMs. *J Am Chem Soc* (2004); 126:2260-2261.
- Misch CE (ed.). “Implantología contemporánea”. Mosby/Doyma Libros, Madrid (1995).
- Mombelli, A.; van Oosten, M. A.; Schurch, E.; Land, N. P., The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* (1987), 2 (4), 145-51.
- Morgan MJ, James DF, Pilliar R. Fractures of the fixture component of an osseointegrated implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 8 (1993) 409-414.
- Mundy GR Local control of bone formation by osteoblasts. *Clin Orthop* 313 (1995) pp.19-26.
- Nakanishi K, Sakiyama T, Imamura K. On the adsorption of proteins on solid surfaces, a common but very complicated phenomenon. *Journal of Bioscience and Bioengineering* (2001);91: 233-244.
- Niinomi, M., Recent metallic materials for biomedical applications. *Metall Mater Trans A* 33, (2002): 477-486.
- Nogueras J, Gil Fj, J.Salsench, J.Martínez-Gomis “Roughness and Bonding strength of Bioactive apatite layer on Dental Implants”.. *Implant Dentistry* 13 (2) (2004) 185-189.

- 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.
- Olszt M.J, Cheng X., Jee S.S., Kumar R., Kim Y., Kaufman M.J., Douglas E.P., Gower L.B., Bone structure and formation: A new perspective, *Materials Science and Engineering: R: Reports*, (2007), 58: 77-111.
- Ong JL, Carnes DL, Cardenas HL, Cavin R. Surface roughness of titanium on bone morphogenetic protein-2-treated osteoblast cells in vitro. *Impl. Dent* 6 (1997) pp. 19-24.
- Ontañón M., Aparicio C., Ginebra M.P., Planell J.A, Structure and Mechanical properties of bone. In *Structural and Biological Materials*, Ed. M.Elises. Pergamon, New York. (2000): 31-72.
- Osborn J.F, Newesely H., Dental implants: Materials and Systems. Dynamics aspects of the implant-bone interface. Carl Hanser Verlag. (1980): 111-123.
- Oursler M.J., Bellido T. Bone Cells. ASMBR. Washington 2003.
- Paredes V, E.Salvagni, E.Rodríguez-Castellon, FJ.Gil, JM.Manero. Study on the use of 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) and 3-chloropropyltriethoxysilane (CPTES) to surface biochemical Modification of a Novel Low Elastic Modulus Ti-Nb-Hf Alloy. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials*. (2014). DOI 10.1002/jbm.b.33226.
- Parks GA. The isoelectric points of solid oxides, solid hydroxides and aqueous hydroxo complex systems. *Chem Rev* 65 (1965) 177-198.
- Pasalk RA. Physical biochemistry, applications to biochemistry and molecular biology, second edition (Freifelder, David). *J Chem Educ* (1983);60:A321.

- Pegueroles M, Gil FJ, Planell JA, Aparicio C. The influence of blasting and sterilization on static and time-related wettability and surface-energy properties of titanium surfaces. *Surface & Coatings Technology* 202 (2008) 3470-3479.
- Pegueroles M, Aparicio C, Bosio M, Engel E, Gil FJ, Planell JA, Altankov G. Spatial organization of osteoblast fibronectin matrix on titanium surfaces: Effects of roughness, chemical heterogeneity and surface energy". *Acta Biomaterialia*. 6 (2010) 291-301.
- Pegueroles M, Tonda-Turo C, Planell JA, Gil FJ, Aparicio C. Adsorption of fibronectin, fibrinogen, and albumin on TiO₂: Time-Resolved Kinetics, Structural Changes, and Competition Study. *Biointerphases* 7:48 (2012). DOI:10.1007/s13758-012-0048-4.
- Pilliar, R.M., Cameron, H.U., Macnab, I., Bone ingrowth and stress shielding with a porous surface coated fracture fixation plate. *Biomed Eng.* 10, (1979): 126-131.
- Pilliar, R.M., Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs. *Implant Dent.* 7, (1998): 305-314.
- Polmear IJ. "Light alloys. Metallurgy of the light metals". Edward Arnold, Londres (1995).
- Polzonetti G, Battocchio C, Iucci G, Dettin M, Gambaretto R, Di Bello C, Carravetta V. Thin films of a self-assembling peptide on TiO₂ and Au studied by NEXAFS, XPS and IR spectroscopies. *Materials Science and Engineering: C* (2006); 26:929-934.
- 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.

- Porté-Durrieu MC, Guillemot F, Pallu S, Labrugère C, Brouillaud B, Bareille R, Amédée J, Barthe N, Dard M, Baquey C. Cyclo-(DfKRG) peptide grafting onto Ti-6Al-4V: physical characterization and interest towards human osteoprogenitor cells adhesion. *Biomaterials* (2004);25: 4837-4846.
- Proubasta I, Gil F.J., Planell J.A., *Fundamentos de biomecánica y biomateriales*, Ed.Ergon, Barcelona, (1997): 97-142.
- 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.
- 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.
- Rho J.Y., Kuhn-Spearing L., Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering and Physics*. (1998), 20: 92-102.
- Robling A.G., Castillo A.B., Turner H., Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling, *Annual Reviews: Biomedical Engineering*, (2006), 8: 455-498.
- Rodriguez-Hernández A, Jose A.Muñoz-Tabares, M.Godoy, A.Juarez, FJ.Gil. Sanguinis adhesion on titanium rough surfaces: Effect of culture media. *Materials Science and Engineering C*. 2013, 33: 714-720. dx doi org 10 1016/msec2012 10.023.
- Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: Implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants* 11 (1996) 205-209.

- Ryan, G., Pandit, A., Apatsidis, DP., Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications. *Biomaterials* 27, (2006): 2651–2670.
- Sakiyama T, Tomura J, Imamura K, Nakanishi K. Adsorption characteristics of bovine serum albumin and its peptide fragments on a stainless steel surface. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2004); 33:77-84.
- 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.
- Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000 17 (1998) 22-35.
- 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.
- 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.
- Sevilla P, KH Vining, J. Dotor, D. Rodriguez, FJ Gil, C. Aparicio. Surface immobilization and bioactivity of TGF- β 1 inhibitor peptides for bone implant applications. *J Biomed Mater Res Part B* (2015): DOI: 10.1002/jbm.b.33374.
- Sevilla P, FJ. Gil and C. Aparicio. Relevant properties for immobilizing short peptides on biosurfaces. *IRBM - Innovation and Research in BioMedical Engineering*. 38 (5) (2017):256-265.
- Socransky, S. S.; Haffajee, A. D.; Cugini, M. A.; Smith, C.; Kent, R. L., Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* (1998), 25 (2), 134-44.

Stanford CM, Keller JC, Solursh M. Bone Cell Expression on Titanium Surfaces Is Altered by Sterilization Treatments. *Journal of Dental Research* (1994); 73: 1061-1071.

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.

Steinemann SG, Mäusli PA. Titanium alloys for surgical implants: biocompatibility from physiochemical 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.

Tengvall P, Lundström L. Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial. *Clin Mat* 9 (1992) 115-134.

Termine J.D., Robey P.G, Bone Matrix Proteins and the Mineralization Process. In: *Primers on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott-Raven, New York, (2005): 24-27.

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.

Thomas K.A., Kay F.K., Cook S.D., Jarcho M. The effect of surface macrotexture and hydroxylapatite coating on the mechanical strength and histologic profiles of titanium implant materials. *Journal of Biomedical Materials Research*. (1987), 21: 1395-1414.

Thomsen P, Ericsson L.E., The bone-biomaterial interface, University of Toronto Press. (1991):153-164.

- 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.
- Uthoff H. Mechanical factors influencing the holding power of screws in compact bone. *J Bone Joint Surg* 53 (1973) 633-639.
- 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.
- 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.
- Vezeau PJ, Koobusch GF, Draughn RA, Keller JC. Effects of multiple sterilization on surface characteristics and in vitro biologic responses to titanium. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (1996); 54: 738-746.
- Vogler EA. Protein adsorption in three dimensions. *Biomaterials* (2012); 33:1201-1237.
- 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.
- 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.

- 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.
- Wennerberg A., Ektessabi A., Albrektsson T., Johansson C., Andersson B. A 1-year follow-up of implant of differing surface roughness placed in rabbit bone. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*. (1997), 12: 486-494.
- 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.
- 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.
- [WIF91] Williams D, Frolik C. Physiological and pharmacological regulation of biological calcification. *Int Rev Cytol* 126 (1991) 195-292.
- 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).
- Willmann G, A.Brodbeck. *Bioceramics* 11 edited by R.Z.LeGeros and J.P.LeGeros (1998) 625-629.
- Wittstock G. *Fundamentals of Electrochemistry*. *Electrochemical Society Series*, 2nd Edition. Edited by Vladimir S. Bagotsky. *ChemPhysChem* (2006);7:2022-2023.
- Xing Y, Dementev N, Borguet E. Chemical labeling for quantitative characterization of surface chemistry. *Current Opinion in Solid State and Materials Science* (2007); 11:86-91.

Yang X, Hua L, Gong H, Tan SN. Covalent immobilization of an enzyme (glucose oxidase) onto a carbon sol-gel silicate composite surface as a biosensing platform. *Anal Chim Acta* (2003); 478:67-75.

Zembala M. Electrokinetics of heterogeneous interfaces. *Adv Colloid Interface Sci* (2004); 112:59-92.

Zinger O, Anselme K, Denzer A, Habersetzer P, Wierland M, Jeanfils J, Hardouin P, Landolt D. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography. *Biomaterials*. 25 (2004) pp. 2695-2711.

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.

Zitzmann, N. U.; Berglundh, T., Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* (2008), 35 (8 Suppl), 286-91.



Discurso de contestación

Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea

Excmo. Presidente de la RAED
Ilustrísimas Autoridades
Excmos. Señores Académicos
Señoras y Señores

Resulta un gran honor para mí contestar en nombre de la *Real Academia Europea de Doctores* el discurso de ingreso del Excmo. Dr. Javier Gil Mur, vayan en estas primeras palabras mi sentido agradecimiento a su Presidente Excmo. Dr. Alfredo Rocafort y a mis estimados compañeros de Junta Directiva.

Glosar la obra y méritos de un nuevo académico no está exenta de una gran complejidad, a pesar de que el brillante discurso de ingreso ya supone por su calidad y entidad conceptual una primera aproximación a los meritos y valores del nuevo académico. En nuestra querida Academia uno de los valores más apreciados es su transversalidad y en este sentido el nuevo académico ha desarrollado una carrera muy rica en diferentes planos como veremos, tanto en el ámbito científico, como en el de la gestión universitaria, entre otros.

Evocaba, no hace mucho desde esta misma mesa nuestro estimado compañero Excmo. Dr. Eugenio Oñate pronunciándose sobre el mito del profesor universitario como “súper hombre”, aludiendo a las ideas del Profesor Richard Felder de la Universidad de Carolina del Norte, que tras señalar la complejidad del trabajo universitario (se exige una docencia e investigación de primer nivel, capacidad de gestión, soluciones a problemas industriales o de la empresa, captación de fondos, etc; todo ello sin la más mínima preparación previa), en palabras sumamen-

te ilustrativas de Felder¹: *“La profesión de profesor universitario podría ser la única profesión para la cual no se exige ni se ofrece preparación o entrenamiento. Usted consigue un Ph.D, es contratado por una facultad, ellos le muestran su oficina, y entonces le dicen: “A propósito, vas a dictar el curso 205 el próximo semestre”. Nos vemos !!!*

Acababa Felder inclinándose por la idea de no requerir esas cualidades de “súper hombre” e inclinándose por una mejor y más eficiente división entre profesores docentes y profesores investigadores. La alusión a Felder aparece porque al igual que el nuevo académico es Ingeniero Químico e igualmente con una sentida y solida vocación universitaria. Sin embargo y refutando sus posiciones el nuevo académico ha desarrollado una carrera de primerísimo nivel en todos los planos vinculados a la actividad universitaria: ciencia básica y aplicada; carrera docente; gestión universitaria; patentes industriales, desarrollos empresariales, creación de spin off; etc.

De manera más personal y como Presidente de la Sección de Tecnología, creo que debemos felicitarnos por la incorporación de un bioingeniero y en definitiva de la bioingeniería al conjunto de saberes de nuestra querida Academia, uno de los ámbitos señalados por la Universidad de Cambridge como más estratégicos en la investigación de la ingeniería para las próximas décadas, en su triple dimensión: ingeniería biológica (*Biological engineering*); ingeniería biomédica (*Biomedical engineering*) e ingeniería de la salud (*Healthcare engineering*)².

1. Ver página personal del Prof. Richard Felder : <http://www4.ncsu.edu/unity/lockers/users/f/felder/public/> y entrada en wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Felder. El profesor Felder es un referente mundial en la enseñanza de la ingeniería y de la educación universitaria en general.

2. Disponible en: <http://www.eng.cam.ac.uk/research/strategic-themes-overview> . Ver en igual sentido website MIT: <https://be.mit.edu/research>.

El concepto de multidisciplinariedad en la ciencia se impone cuando los retos pasan por desarrollar soluciones a problemas poliédricos, en los que se precisa la colaboración de especialistas de distintas áreas y constituye un elemento clave en el futuro de la ciencia. Del encuentro entre investigadores de ámbitos complementarios, cuando resulta fecundo, suelen obtenerse resultados más sólidos y soluciones más completas.

Aspectos todos ellos sobre los que nos pronunciaremos en la presente *Laudatio*, y de acuerdo con los cánones formales del acto, lo iniciamos con los aspectos más personales.

NOTAS PERSONALES:

Nacido en Barcelona en el año 1962 en el seno de una familia oscense desplazada a nuestra ciudad por motivos laborales, afincada en el barrio de Horta, donde transcurrió su infancia feliz. Su padre Jose Maria trabajaba en una empresa textil y su madre Maria de los Angeles era maestra nacional. Del ejemplo de sus padres ha heredado su pasión por el trabajo bien hecho.

Su esposa y compañera de investigación, que hoy nos acompaña: Dra. Maria Pau Ginebra es catedrática de universidad y directora del departamento de *Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica* de la UPC. Es ICREA academia y es una reputada especialista en el tema de cementos de fosfatos de calcio como materiales de regeneración ósea.

Igualmente nos acompañan sus hijos: Ferrán estudiante de Ingeniería Industrial, a punto de acabar el grado. Clara, estudiante de enfermería en la UB; y Xavier, que acaba de empezar los estudios de Química en la Universidad de Barcelona, siguiendo la estela paterna.

FORMACION ACADEMICA:

Licenciado en Ciencias Químicas con el número uno de la promoción de la especialidad de Metalurgia, por la Facultad de Química de la Universidad de Barcelona, en el año 1986.

Doctorado en Ingeniería Química y Metalurgia por la Universidad de Barcelona, con la Tesis Doctoral que lleva por título: *"Estudio de la Transformación Martensítica Termoelástica y Caracterización de Propiedades en Poli y Monocristales de Aleaciones con Memoria de Forma Cu-Zn-Al para Aplicaciones Tecnológicas"* con la calificación de *Apto cum laude* por unanimidad (Marzo de 1989). La dirección de la Tesis Doctoral fue a cargo del Prof. Dr. J. M^a. Guilemany Casadamont.

Estancias posdoctorales de investigación en la University of Southampton (UK) y en la University of Minnesota (USA).

Catedrático de Universidad de la Universidad Politécnica de Cataluña en 1999, siendo uno de los catedráticos de universidad más jóvenes en España.

ACTIVIDAD DOCENTE:

La mayor parte de su actividad docente se ha realizado en el *Departamento de Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica* de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona de la Universidad Politécnica de Cataluña, donde inicio su actividad docente en el año 1988.

CURSO ACADÉMICO 1988-89.

Profesor Asociado a tiempo parcial de 6 + 6 horas (6 horas dedicadas a la docencia y otras 6 horas dedicadas a la atención de alumnos, preparación de clases teóricas y prácticas).

CURSOS ACADÉMICOS 1989-90, 1990-91 y 1991-92.

- Profesor Asociado a tiempo completo en el mismo Departamento y centro de asignación que el curso académico anterior.

CURSOS ACADÉMICOS 1991-92 HASTA LA ACTUALIDAD

- Desde el 17 de Febrero de 1992, Profesor Titular de Universidad en el *Departamento de Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica*, asignado a la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona. Universidad Politécnica de Cataluña.
- A partir del 29 de Junio de 1999, Catedrático de Universidad en el *Departamento de Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica*, asignado a la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona. Universidad Politécnica de Cataluña.
- Profesor de la Cátedra UNESCO de Biomateriales de la Universidad de La Habana (Cuba) desarrollando diferentes actividades de investigación y formación con el objetivo de intensificar la cooperación científica y docente y establecimientos de enseñanza superior (2001).

ACTIVIDAD INVESTIGADORA:

- Miembro del Grup de Recerca de Qualitat: *Materials Estructurals. Modelització i Biomaterials*, concedido los años 1994-1995, fue renovado en diferentes convocatorias con referencias por el *Comissionat per a les Universitats i Recerca*. Direcció General de Recerca del Departament de Presidència de la Generalitat de Catalunya.
- Director del Grup de Recerca Consolidat de *Biomaterials, Biomecànica i Enginyeria de Teixits*, concedido el año 2009 (hasta el 2013) por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (SGR2009 1039).
- Director de la Cátedra Klockner Implant System (SOADCO) con la Universidad Politécnica de Catalunya juntamente con Mercedes Roldán Directora General de SOADCO. Trata sobre el desarrollo de implantes dentales, tanto en las fases de diseño, como desarrollo (tratamiento de superficies, pasivado,...), tratamientos bactericidas, nuevos desarrollo de implantes biomiméticos, implantes biofuncionalizados. La cátedra empezó sus actividades en el año 2008.

Tiene reconocidos cuatro sexenios de investigación: La Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora del Ministerio de Educación y Ciencia evaluó positivamente los períodos de investigación comprendidos entre 1990-1995 y 1996-2001, 2002-2007, 2008-2013 ambos inclusive.

GESTION UNIVERSITARIA:

Director de la Escuela de Ingeniería de Barcelona y Comisionado por la Generalitat de Catalunya y la Universitat Politècnica de Catalunya para la puesta en marcha del nuevo *Campus de la Ingeniería* en el nuevo Campus Diagonal - Besós con un presupuesto 115 millones de euros (2013-2015).

Vicerrector de Investigación e Innovación (2006-2010); y de Política Científica de la Universidad Politécnica de Cataluña durante diez años (20010-2014).

Director del grupo de investigación *Biomaterials, Biomechanics and Tissue Engineering*. Grupo con 37 investigadores que fue valorado 6.97/7 la segunda mejor calificación de todos los grupos de investigación SGR en Cataluña.

Director de la Cátedra UPC de Implantes dentales.

Rector de la Universidad Internacional de Cataluña (desde el 2015 hasta la actualidad). La Universidad Internacional de Cataluña (UIC Barcelona), es una universidad privada con sede en Barcelona con dos campus, uno en Barcelona y otro en San Cugat del Vallés. Cuenta en la actualidad con más de 7.500 alumnos en los 14 grados, 8 doble titulaciones internacionales y cerca de 60 programas de postgrado. A pesar de su juventud como institución, goza de un gran dinamismo y prestigio destacando en el ámbito de la salud: medicina y odontología; magisterio; arquitectura, humanidades; derecho etc.

CONTRIBUCION CIENTIFICA:

En términos cuantitativos las contribuciones del beneficiario son impactantes y acreditan una gran capacidad de trabajo: Ha dirigido más de 35 Proyectos de investigación europeos y 79 nacionales en el ámbito de la ingeniería de los materiales. Autor de 9 libros, más de 275 publicaciones internacionales indexadas y participación con más de 285 comunicaciones orales en Congresos Internacionales. Autor de 15 patentes, 5 licenciadas, y co-fundador de la empresa *Mimetis Biomaterials*. Ha dirigido más de 52 tesis doctorales.

Con carácter ilustrativo, se reseñan únicamente las monografías:

Libros de investigación

1. “*Fundamentos físicos de la Biomecánica del Aparato Locomotor*”. I. Proubasta, F. J. Gil y J. A. Planell. Ed. Ergón S.A. Madrid. (1996). ISBN84-86754-81-X.
2. “*Sustitutos óseos y biomateriales utilizados en cirugía del aparato locomotor*”. J. Martí Valls, I. Proubasta, J. A. Planell y F. J. Gil. P.C.M. 39592-95. (1995). Barcelona. 48 páginas.
3. “*Estudio de la transformación martensítica termoelástica y caracterización de propiedades en poli y monocristales de aleaciones con memoria de forma Cu-Zn-Al para aplicaciones tecnológicas*”. F. J. Gil. Ed. Publicacions Universitat de Barcelona. ISBN 84-7528-923-1 ETD S.A. 669.018 (043) pp. 1-423.

Libros docentes

1. “*Materiales en Ingeniería: Colección de Problemas Resueltos*”. F. J. Gil, J. M. Cabrera, L. Llanes, M. Ll. MasPOCH y N. Sa-

- lán. Editor F. J. Gil. Ediciones UPC (1997). ISBN 84-8301-206-5. Tres ediciones y una edición internacional.
2. “*Fundamentos de Biomecánica y Biomateriales*”. I. Proubasta, F. J. Gil, J. A. Planell. Editores I. Proubasta, F. J. Gil y J. A. Planell. Ed. Ergón. ISBN:84-89834-13-X. (Madrid) (1997). 377 páginas.
 3. “*Prácticas de laboratorio de Ciencia y Tecnología de Materiales*”. A. Herrero, F. J. Gil, M. Ll. Maspoch, L. Llanes y J. M. Cabrera. Editores: A. Herrero y F. J. Gil. Editorial CPDA SAL. (Barcelona) (1997). ISBN.84-8.264-039-9 180 páginas.
 4. “*Aleaciones Ligeras*”. F.J. Gil, C. Aparicio, D. Rodriguez, J.M. Manero, A. Andrés, J. Arandés y J.A. Planell. Editor F.J. Gil. Ediciones UPC. ISBN 84-8301-480-7 (2001)
 5. “*Comportamiento mecánico del aparato locomotor*” (2 bloques) Edición Virtual. Fundación Politécnica de Cataluña.
 6. “*Metalografía*”. F.J. Gil y J.M. Manero. Ediciones UPC ISBN 84-8301-804-7. (2005)

De manera más conceptual y en términos más cualitativos el nuevo académico es un referente mundial en el campo de los biomateriales substitutivos de tejidos duros. Entre sus líneas de investigación destacan la optimización de las superficies de los biomateriales substitutivos de tejidos duros para osteointegración y preventivos de la infección bacteriana. Es experto en titanio y en sus aleaciones, destacan sus publicaciones de biofuncionalización en biomateriales metálicos, y en metales con memoria de forma para aplicaciones biomédicas (siendo sus principales aplicaciones: la ortodoncia, traumatología, stents cardiovasculares,...). Así mismo sus aportaciones sobre

las propiedades mecánicas de los biomateriales y su relación con la micro estructura y la composición química son aspectos de gran valor en sus investigaciones.

PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS:

Entre otros, que se pueden ver en el *curriculum* largo, se reseñan los más relevantes:

- Primer Premio de la Real Sociedad Española de Química, Premio Nacional de Química 1991 a Investigadores Noveles,
- Premio a la mejor comunicación en el 13th European Conference on Biomaterials que se celebró en Göteborg (Suecia) del 4 al 7 de Septiembre de 1997, con el trabajo: "*Galvanic corrosion behaviour of dental alloys coupled to titanium implants*" por los autores F.J. Gil, D. Rodríguez, M. Cortada, L. Giner, S. Costa and J.A. Planell.
- Nombrado miembro de honor de la *Sociedad Española de Implantes*.
- Premio extraordinario del Comité Científico de las Cuartas Jornadas Implantológicas por la valiosa aportación a la Implantología. Diploma entregado en Madrid el 14 de Marzo de 1998.
- Primer Premio del XXI Symposium de la Sociedad Ibérica de Biomecánica "*Comportamiento a la corrosión de implantes de titanio granallados*". C. Aparicio, D. Rodríguez, F.J. Gil, C. Fonseca, M. Barbosa y J.A. Planell. Madrid, 27 y 28 de Noviembre de 1998.

- Premio SOPRODEN 1988 dotado con un millón de pesetas por el mejor trabajo publicado en 1988 : “*Fatiga de dos restauraciones cemento-atornilladas sobre implantes osteointegrados*” realizado por C. Aparicio, A. Mur, J.J. Aparicio, F.J. Gil, M.P. Ginebra y J.A. Planell y fue publicado en *Soprodén*.XIV (1) (1998) 21-30.
- Mención Especial de los Premios Ciutat de Barcelona en el apartado de Investigación Tecnológica por el Proyecto de Cementos Óseos basados en fosfatos de calcio que presento el equipo de investigación J.A. Planell, F.J. Gil, M.P. Ginebra, E. Fernández y J.M. Manero.
- Premio Simón-Virgili 2000 por el mejor trabajo de Odontología del año 2000. El premio lo otorga la Sociedad Catalana de Odontoestomatología y la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.
- Premio a la mejor publicación presentada a Gaceta Dental durante el período comprendido entre Septiembre de 2000 y Julio de 2001.
- Primer premio del 24 Symposium de la Sociedad Ibérica de Biomecánica y Biomateriales con el trabajo: “*Nuevo tratamiento para la obtención de capas de Hidroxiapatita sobre Ti c.p. rugoso y bioactivo*”. C. Aparicio, M. Nilsson, F.J. Gil, J.M. Manero, A. Conde, M. Vallet y J.A. Planell.
- Primer premio del 4º Premio de Transferencia de Tecnología del Consejo Social de la Universidad Politécnica de Cataluña al proyecto: “*Aplicación de las aleaciones con memoria de forma en la cirugía oral y maxilofacial: Distractor óseo mandibular intraoral*”.
- Premio de Investigación clínica en Cirugía Ortopédica y Traumatológica del año 2002 por el trabajo científico: “*Pseu-*

doartrosis de la clavícula en el adulto. Revisión de la literatura y estudio clínico-biomecánico de un nuevo sistema de tratamiento mediante tornillo canulado de Herbert”.

- Premio Antonio Viladot Pericé 2004 por la trayectoria de investigación en Biomecánica y Biomateriales. Sociedad Ibérica de Biomecánica y Biomateriales.
- Primer premio de la Sociedad Ibérica de Biomecánica y Biomateriales. Septiembre 2004 al mejor trabajo: *“Oxidation treatment of NiTi shape memory alloys surfaces to improve biocompatibility”*. A. Michiardi, J.A. Planell y F.J. Gil
- Primer Premio de la III edición del Premio de la Fundación Vital Dent a la Investigación en Odontoestomatología en su categoría de Investigación Básica, con una dotación de 50.000 euros. El trabajo presentado llevaba por título *“Nuevos implantes osteoinductivos con rápida osteointegración: Estudios in vitro e in vivo”*.
- Primer Premio del mejor artículo publicado en Gaceta Dental en el 2005 con el trabajo: *“Estudio comparativo entre las aleaciones cromo-níquel, cromo-cobalto y titanio para su aplicación en prótesis odontológica”*. Gaceta Dental 162 (2005) 54-67.
- Mejor proyecto de Innovación presentado al Ministerio de Industria en la exposición Mater. *“Implante dental biomimético con fosfato de calcio”*. Noviembre de 2007.
- Diplomate and Fellowship of International Integral Odontology Academy. (2008).

- Premio Dentaaid al mejor protocolo de investigación en el XII Curso de Metodología de Investigación en Peridodncia y Osteointegración, con el trabajo: *“Análisis histomorfométrico y de frecuencia de resonancia en implantes de titanio con superficie shot blasted”*. 12 de Marzo de 2011.
- Premio al mejor proyecto final de carrera de Materiales otorgado por la Sociedad Española de Materiales *“Optimización del sellado biológico de implantes dentales mediante la estimulación de la adhesión y actividad de fibroblastos sobre superficies de Titanio mecanizadas”*. Autor: Luis Delgado y Directores: Marta Pegueroles y F.J. Gil.
- International Research Advisor to the MDRCBB-Minnesota Dental Research Center for Biomaterials and Biomechanics of the University of Minnesota School of Dentistry.
- Premio I+D+I Henry Schein - G. Dental al mejor artículo científico del 2012 en el campo dental.
- Premio Nacional de Química 2014 otorgado en Expoquimia (Barcelona) el día 2 de Octubre de 2014.
- Premio Extraordinario de Doctorado por la Universidad Politécnica de Catalunya por la dirección de la Tesis Doctoral de D. Pablo Sevilla Sánchez junto con el Dr. Conrado Aparicio de la Universidad de Minnesota bajo el título *“Functionalization of Titanium surfaces with TGF- β 1 inhibition peptides”* defendida en la Universitat Politècnica de Catalunya Junio 2013.
- Premio a la mejor spin-off de la Universidad Politécnica de Catalunya 2015 a Subtilis Biomaterials.

- Premio al mejor trabajo en el Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society European Meeting con el trabajo. "*Impedimetric antimicrobial peptide-based sensor for the early detection of periodontopathogenic bacteria*".

OTROS MERITOS:

Experto de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología del Gobierno de España en el área de Materiales (Biomateriales).

Miembro de la Cátedra UNESCO en Biomateriales.

Visitant Professor School of Dentistry. University of Minnesota (USA).

Experto de la Unión Europea en Materiales Dentales.

Experto Federation Drugs Administration (FDA).USA.

Principal Editor de las revistas indexadas *Journal of Applied Biomechanics and Biomaterials* y del *Journal of Materials Science: Materials and Medicine*.

Miembro del Comité Editorial de *Biomaterials*, *Acta Biomaterialia*, *Journal of Biomedical Materials Research*, *Dental Materials*.

Presidente de la *Sociedad Ibérica de Biomecánica y Biomateriales*.

SOBRE EL DISCURSO:

No es la primera vez que nos ocupamos en este foro de la osteointegración, que constituyó el discurso de ingreso del Excmo. Dr. Carlos Aparicio, sin embargo el planteamiento conceptual de la exposición del nuevo académico es sensiblemente diferente: “los implantes inteligentes”³. En esencia la utilización de sensores, basados en la espectroscopia para medir el nivel de osteointegración del implante y la presencia temprana de bacterias patógenas.

De forma simplificada, llamamos *osteointegración* al proceso en el que el hueso se une o cicatriza con el implante dental, concretamente con la raíz de titanio del implante. La osteointegración permite que el implante se integre de forma directa, sólida y duradera en el hueso de la mandíbula del maxilar, lo que mejora la funcionalidad y los resultados a largo plazo.

El material que se utiliza en el proceso de osteointegración es el titanio, ya que por sus características es un material altamente biocompatible y el que mejor se integra con el hueso. Además, el titanio es ligero y altamente resistente a la alteración química, gracias a su capa de oxidación, lo que lo convierte en un material ideal para ejercer de raíz del implante dental.

El proceso de osteointegración fue definido en 1952 por el profesor Per-Ingvar Brånemark, a partir de sus estudios sobre la circulación sanguínea. En sus experimentos observó que el tejido óseo tiene una fuerte capacidad de adhesión al titanio, lo que llevó a diseñar una fijación para el implante dental que,

3. Ver APARICIO C. en *El Implante dental y la osteointegración*. Disponible en <http://raed.academy/wp-content/uploads/2016/11/El-implante-dental-y-la-Osteointegraci%C3%B3n.pdf>

gracias a su forma de tornillo y junto a una técnica quirúrgica específica, favorecen este proceso de osteointegración natural entre el titanio y el hueso⁴.

El cuerpo humano rechaza por naturaleza los objetos extraños y no sólo aquellos que considera que pueden perjudicarle sino también aquellos que pueden contribuir a mejorar la calidad de vida como las prótesis. Cuando el médico sueco Per-Ingvar Branemark descubrió una excepción a esta regla, revolucionó la técnica de los implantes tal y como se conocía hasta los años 50.

Así, podemos decir que la osteointegración es un fenómeno fisiológico necesario para el éxito del implante dental. Además, los conocimientos desarrollados en los últimos años sobre los procesos de osteointegración han permitido que la implantología de carga inmediata avance de forma significativa.

La investigación del Dr. Javier Gil Mur, ha permitido el desarrollo en colaboración con la empresa Klockner, de un implante dental con propiedades biomiméticas, que ofrecía una excelente resistencia a la corrosión, superior a la del titanio, empleado de manera tradicional. Se trata de un producto cuyo material base ofrece una resistencia mecánica superior, que, sumada a la introducción de tensiones residuales compresivas en su superficie, dificulta la aparición de grietas por los ciclos masticatorios, favoreciendo su buen comportamiento mecánico mientras el implante dental esté en servicio.

El cuerpo del implante incorpora una superficie exclusiva, formada por una capa rugosa y pasivada de óxido de titanio

4. Sobre Per-Ingvar Brånemark: <http://maxilofacialsanvicente.obolog.es/per-ingvar-branemark-1929-1914-1622295>; https://es.wikipedia.org/wiki/Per-Ingvar_Br%C3%A5nemark.

que se modificaba posteriormente mediante un tratamiento termoquímico formando una superficie osteoinductiva, que promueve una rápida osteointegración, a la vez que provoca un aumento en la resistencia a la corrosión del implante. Estos resultados han sido publicados por el autor en diversas publicaciones científicas de alto impacto en el campo dental.

La utilización de biosensores:

La periimplantitis, una inflamación causada por la formación de biofilm, constituye una causa importante de fracaso del implante en odontología. Por lo tanto, la detección de patógenos bacterianos en los primeros pasos del crecimiento de la biofilm representa una estrategia muy adecuada para prevenir las infecciones relacionadas con implantes. Entre los diferentes métodos para detectar bacterias patógenas, aparecen los biosensores basados en impedancia, se presentan ventajas clave en términos de miniaturización, mejora en la sensibilidad y bajo costo. A este respecto, los péptidos antimicrobianos (AMP), que tienen la capacidad de interactuar selectivamente con la membrana celular pueden usarse para desarrollar elementos de reconocimiento biológico altamente efectivos. Por lo tanto, se ha combinado el uso de Espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) miniaturizado e integrado y la capacidad de los AMP como mitades de biorreconocimiento robustas para obtener biosensores con alta sensibilidad, especificidad y bajos límites de detección para bacterias patógenas. La interacción de *S. sanguinis* con el AMP en la superficie del sensor provocó cambios en los espectros de impedancia, que se asocian de manera unívoca con la presencia de bacterias.

La utilización de biosensores permite al profesional clínico, disponer en su móvil, de un indicador objetivo de la capacidad de osteointegración del implante de cada paciente y en igual

sentido la impedancia eléctrica que informa de manera temprana sobre la presencia de bacterias y permite un tratamiento terapéutico temprano adecuado.

BIENVENIDA Y CONCLUSION

Damos hoy una calurosa bienvenida, en la persona del nuevo académico a la bioingeniería que constituye la aplicación de los principios y conceptos de diseño de ingeniería a la medicina y la biología.

La Bioingeniería busca cubrir el espacio entre la ingeniería y la medicina. Combina el diseño y la capacidad de resolver problemas de ingeniería con las ciencias médicas y biológicas para mejorar la salud en el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento. La ingeniería biomédica ha surgido recientemente como su propia disciplina, en comparación con muchos otros campos de la ingeniería. Tal evolución es común como un nuevo campo de las transiciones de ser una especialización interdisciplinaria entre los campos que ya están establecidos, para ser considerado un campo en sí mismo. Gran parte del trabajo en la ingeniería biomédica consiste en la investigación y desarrollo, que abarcan una amplia gama de subcampos: ingeniería biológica; ingeniería biomédica e ingeniería de la salud. Las aplicaciones más relevantes de ingeniería biomédica incluyen el desarrollo de prótesis biocompatibles, diversos dispositivos médicos de diagnóstico y terapéuticos que van desde equipos clínicos para micro-implantes, equipos de imagen comunes, como por ejemplo la imagen por resonancia magnética y el electroencefalograma, entre otros. Si resulta ya mundialmente conocida la escuela biomédica catalana, esperemos que en las próximas décadas, se desarrolle igualmente una escuela catalán de bioingeniería.

La incorporación de un nuevo académico es siempre una gran fiesta en esta docta casa: se incorpora una persona valiosa y se asegura el intercambio intelectual que garantiza el avance del conocimiento que estamos seguros se va a producir.

Se une el día de hoy, a nuestra querida corporación, no sólo un gran científico y un bioingeniero de referencia, sino también un académico con grandes valores humanos: laboriosidad, liderazgo, sentido del humor, capacidad de trabajo en equipo, visión multidisciplinar. Estoy convencido que del intercambio intelectual y científico que se produce en la vida de la Academia, surgirán todo un universo de grandes aportaciones.

Sean mis últimas palabras de felicitación por tu valioso discurso y de cordial bienvenida a la RAED, con la certeza que la Academia se enriquece, y que tus valiosas aportaciones de futuro, de la que el brillante discurso constituye una buena muestra, contribuirán sin duda al progreso del saber y de la ciencia.

Muchas gracias por su atención.



PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castelltví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins,

Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directorio 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excma. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Dr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia))2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: “*Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion*”; Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: “*L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare*”; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: “*Nouvelles stratégies oncologiques*”; Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: “*Les résistences bactériennes a les antibiotiques*”. 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Em-

presarials, i contestació de l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joan Trayter i García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Anton Plannell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemática de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Guillermo Sánchez Vilariño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb els ponents Excm. Sr. Dr. Joan Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. Dr. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Els Ponts: Història i repte a l'enginyeria estructural (Sessió Acadèmica dels acadèmics numeraris Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, amb els Ponents Il·lm. Sr. Dr. Angel C. Aparicio Bengoechea, Professor i Catedràtic de Ponts de l'escola Tècnica Superior d'Enginyers de Camins, Canals i Ports de Barcelona, Il·lm. Sr. Dr. Ekkehard Ramm, Professor, institute Baustatik) 2008.

Marketing político y sus resultados (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Francisco Javier Maqueda Lafuente, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009.

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Juan Carlos Izpisua Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Girone-lla i Coll, Doctor en Medicina) 2009.

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mugur Isarescu, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán, Doctora en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

La economía china: Un reto para Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jose Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010.

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres, Doctor en Dret i Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil i Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad del Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències econòmiques i Dret) 2010.

Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinvencción? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero, Doctor en Economia i Empresa, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

El derecho del Trabajo encrucijada entre los derechos de los trabajadores y el derecho a la libre empresa y la responsabilidad social corporativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Manuel Subirana Canterell) 2011.

Una esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente, Doctor en Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2011.

Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Malveyh, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorc, Doctor en Econòmiques i Dret) 2011.

Una mejor universidad para una economía más responsable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Senén Barro Ameneiro, Doctor en

Ciències de la Computació i Intel·ligència, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2012.

La transformació del món després de la crisi. Una anàlisi polièdrica i transversal (Sessió inaugural del Curs Acadèmic 2012-2013 on participen com a ponents: l'Excm. Sr. Dr. José Juan Pintó Ruiz, Doctor en Dret: “*El Derecho como amortiguador de la inequidad en los cambios y en la Economía como impulso rehumanizador*”, Excm. Sra. Dra. Rosmarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut: “*Salut: mitjà o finalitat?*”, Excm. Sr. Dr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres: “*Globalización Económico-Cultural y Repliegue Identitario*”, Excm. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Econòmiques: “*La ciencia ante el desafío de un futuro progreso social sostenible*” i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibañez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports: “*El reto de la transferencia de los resultados de la investigación a la industria*”), publicació en format digital www.reialacademiadoctors.cat, 2012.

La quantificació del risc: avantatges i limitacions de les assegurances (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. M. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres-Psicologia) 2013.

El procés de la visió: de la llum a la consciència (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Ignasi Barraquer i Compte, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques) 2013.

Formación e investigación: creación de empleo estable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mario Barquero Cabrero, Doctor en Economia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2013.

El sagrament de l'Eucaristia: de l'Últim Sopar a la litúrgia cristiana antiga (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escripura, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres) 2013.

Al hilo de la razón. Un ensayo sobre los foros de debate (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear, y contestación por la académica de número Excm. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

**Colección Real Academia Europea de Doctores
Fundación Universitaria Eserp**

1. *La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2014.
ISBN: 978-84-616-8659-9, Dipòsit Legal: B-5605-2014
2. *Información financiera: luces y sombras* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-8830-2, Depósito Legal: B-6286-2014
3. *Crisis, déficit y endeudamiento* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-616-8848-7, Depósito Legal: B-6413-2014
4. *Les empreses d'alt creixement: factors que expliquen el seu èxit i la seva sostenibilitat a llarg termini* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Oriol Amat i Salas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2014.
ISBN: 978-84-616-9042-8, Dipòsit Legal: B-6415-2014

5. *Estructuras metálicas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Joan Olivé Zaforteza, Doctor en Ingeniería Industrial y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9671-0, Depósito Legal: B-7421-2014

6. *La acción exterior de las comunidades autónomas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Bové Montero, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9672-7, Depósito Legal: B-10952-201

7. *El eco de la música de las esferas. Las matemáticas de las consonancias* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Vicente Liern Carrión, Doctor en Ciencias Matemáticas (Física Teórica) y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Pilar Bayer Isant, Doctora en Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-616-9929-2, Depósito Legal: B-11468-2014

8. *La media ponderada ordenada probabilística: Teoría y aplicaciones* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Maria Merigó Lindahl, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Ciencias Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0137-7, Depósito Legal: B-12322-2014

9. *La abogacía de la empresa y de los negocios en el siglo de la calidad* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. María José Esteban Ferrer, Doctora en Economía y Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2014.
ISBN: 978-84-617-0174-2, Depósito Legal: B-12850-2014

10. *La ciutat, els ciutadans i els tributs* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2014.
ISBN: 978-84-617-0354-8, Dipòsit Legal: B-13403-2014

11. *Organización de la producción: una perspectiva histórica* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Joaquín Bautista Valhondo, Doctor en Ingeniería Industrial y del Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Llovera Sáez, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-0359-3, Depósito Legal: B 13610-2014
12. *Correlación entre las estrategias de expansión de las cadenas hoteleras Internacionales y sus rentabilidades* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Onofre Martorell Cunill, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teología) 2014.
ISBN: 978-84-617-0546-7, Depósito Legal: B 15010-2014
13. *La tecnología, detonante de un nuevo panorama en la educación superior* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Lluís Vicent Safont, Doctor en Ciencias de la Información y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0886-4, Depósito Legal: B 16474-2014
14. *Globalización y crisis de valores* (Discurso de ingreso del académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Lorenzo Gascón, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por la académica de número Excmo. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-617-0654-9, Depósito Legal: B 20074-2014
15. *Paradojas médicas* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente para Venezuela Excmo. Sr. Dr. Francisco Kerdel-Vegas, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Llort Brull, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-1759-0, Depósito Legal: B 20401-2014
16. *La formación del directivo. Evolución del entorno económico y la comunicación empresarial* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Juan Alfonso Cebrián Díaz, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y del Excmo. Sr. Dr. Juan Ma-

ría Soriano Llobera, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y Doctor en Ciencias Jurídicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

ISBN:978-84-617-2813-8, Depósito Legal: B 24424-2014

17. *La filosofia com a cura de l'ànima i cura del món* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2014.

ISBN: 978-84-617-2459-8, Dipòsit Legal: B 24425-2014

18. *Hacia una Teoría General de la Seguridad Marítima* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-617-3623-2, Depósito Legal: B 27975-2014

Colección Real Academia Europea de Doctores

19. *Pensamiento Hipocrático, Biominimalismo y Nuevas Tecnologías. La Innovación en Nuevas Formas de Tratamiento Ortodóncico y Optimización del Icono Facial* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-606-5615-9, Depósito Legal: B 3966-2015

20. *Determinantes de las Escuelas de Pensamiento Estratégico de Oriente y Occidente y su contribución para el Management en las Organizaciones del Siglo XXI.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para Chile Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Garrido Morales, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.

ISBN:978-84-606-6176-4, Depósito Legal: B 5867-2015

21. *Nuevos tiempos, nuevos vientos: La identidad mexicana, cultura y ética en los tiempos de la globalización.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Manuel Medina Elizondo, Doctor en Ciencias de la Administración, y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.
ISBN: 78-84-606-6183-2, Depósito Legal: B 5868-2015

22. *Implante coclear. El oído biónico.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-6620-2, Depósito Legal: B 7832-2015

23. *La innovación y el tamaño de la empresa.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Carlos Mallo Rodríguez, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-6621-9, Depósito Legal: B 7833- 2015

24. *Geologia i clima: una aproximació a la reconstrucció dels climes antics des del registre geològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Salas Roig, Doctor en Geologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2015.
ISBN: 978-84-606-6912-8, Dipòsit Legal: B 9017-2015

25. *Belleza, imagen corporal y cirugía estética* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Serra i Renom, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-7402-3, Depósito Legal: B 10757-2015

26. *El poder y su semiología* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Michael Metzeltin, Doctor en Filología Románica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-7992-9, Depósito Legal: B 13171-2015

27. *Atentados a la privacidad de las personas* (Discurso de ingreso del académico de honor Excmo. Sr. Dr. Enrique Lecumberri Martí, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9163-1, Depósito Legal: B 17700-2015

28. *Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina y Cirugía y Doctor en Lengua Española y Literatura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9641-4, Depósito Legal: B 17701-2015

29. *Las políticas monetarias no convencionales: El Quantitative Easing*” (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Economía y Administración de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-608-299-1, Depósito Legal: B 25530-2015

30. *La utopía garantista del Derecho Penal en la nueva “Edad Media”* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Fermín Morales Prats, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN- 978-84-608-3380-2, Depósito Legal: B 26395-2015

31. *Reflexions entorn el Barroc* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador de Brocà Tella, Doctor en Filosofia i lletres, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil Ribas, Doctor en Teologia) 2016.
ISBN- 978-84-608-4991-9, Depósito Legal: B 30143-2015

32. *Filosofia i Teologia a Incerta Glòria. Joan Sales repensa mig segle de cultura catalana* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana i Closa, Doctor en teologia i doctor en filosofia, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba i Roselló, Doctor en teologia i doctor en filosofia) 2016.
ISBN- 978- 84- 608-5239-1, Depósito Legal: B 1473-2016

33. *Empresa familiar: ¿Sucesión? ¿Convivencia generacional?* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN- 978 84 6085663-4, Depósito Legal: B 3910-2016

34. *Reflexiones y alternativas en torno a un modelo fiscal agotado.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antoni Durán-Sindreu Buxadé, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN- 978-84-608-5834-8, Depósito Legal: B 4684-2016

35. *La figura del emprendedor y el concepto del emprendimiento.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antonio Pulido Gutiérrez, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Alta Administración de Empresas) 2016.
ISBN- 978-84-608-5926-0, Depósito Legal: B 4685-2016

36. *La Cirugía digestiva del siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Carlos García-Valdecasas Salgado, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-6086034-1, Depósito Legal: B 5802-2016

37. *Derecho civil, persona y democracia* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Alfonso Hernández-Moreno, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-6838-5, Depósito Legal: B 7644-2016

38. *Entendiendo a Beethoven* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Tapia García, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-7507-9, Depósito Legal: B 10567-2016

39. *Fútbol y lesiones de los meniscos* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ramon Cugat Bertomeu, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-8578-8, Depósito Legal: B 12876-2016

40. *¿Hacia un nuevo derecho de gentes? El principio de dignidad de la persona como precursor de un nuevo derecho internacional* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Santiago J. Castellà Surribas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-8579-5, Depósito Legal: B 14877-2016

41. *L'empresa més enllà de l'obra estètica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2016.
ISBN: 978-84-608-9360-8, Depósito Legal: B 15757-2016

42. *El reto de mejorar la calidad de la auditoria* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2016.
ISBN: 978-84-608-9688-3, Depósito Legal: B 16347-2016

43. *Geografia, diffusione e organizzazione cristiana nei primi secoli del cristianesimo* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Angelo Di Berardino, Doctor en Teología - Doctor en Historia y Filosofía y contestación por el académico de número Excmo. y Mgfc. Sr. Rector Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escritura) 2016.
ISBN: 978-84-617-5090-0, Depósito Legal: B 21706-2016

44. *Los cónsules de Ultramar y Barcelona* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Dr. Albert Estrada-Rius, Doctor en Derecho y Doctor en Historia y contestación por el académico de

número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5337-6, Depósito Legal: B 21707-2016

45. *El implante dental y la Osteointegración* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Carlos Aparicio Magallón, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-5598-1, Depósito Legal: B-22187-2016

46. *La empresa social compitiendo en el mercado: principios de buen gobierno* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra Torres, Doctor en Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-5971-2, Depósito Legal: B-23123-2016

47. *Incertidumbre y neurociencias: pilares en la adopción de decisiones* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jorge Bachs Ferrer, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Ciencias Políticas y Económicas) 2016.

ISBN: 978-84-617-6138-8, Depósito Legal: B-23124-2016

48. *¿Puede el marketing salvar al mundo? Expectativas para la era de la escasez* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Luis Bueno Iniesta, Doctor of Business Administration y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.

ISBN: 978-84-617-6499-0, Depósito Legal: B 24060-2016

49. *Calidad de vida de los pacientes afectados de cáncer de próstata según el tratamiento realizado* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Albert Biete Sola, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.

ISBN: 978-84-617-7041-0, Depósito Legal: B 26030-2016

50. *Relazioni conflittuali nelle aziende familiari: determinanti, tipologie, evoluzione, esiti* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Salvatore Tomaselli, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, Dirección de Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2017.
ISBN: 978-84-617-7820-1, Depósito Legal: B 1712 -2017
51. *Sobre el coleccionismo. Introducción a la historia* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Manuel Puig Costa, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-7854-6, Depósito Legal: B 1713-2017
52. *Teoria de la semblança i govern universitari* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Armengou Orús, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2017.
ISBN: 978-84-617-8115-7, Depósito Legal: B 2853- 2017
53. *Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-8179-9, Depósito Legal: B 2854-2017
54. *Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón: El Cribado, una herramienta para avanzar en su curación* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Laureano Molins López-Rodó, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8457-8 , Depósito Legal: B 3937-2017
55. *Honor, crédito en el mercado y la exceptio veritatis* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8867-5 , Depósito Legal: B 6307-2017

56. *La vida és una llarga oxidació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'acadèmic de número Excm Sr. Dr. Rafael Blesa González, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-9179-8, Depósito Legal: B 6308-2017

57. *Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Nuria Vallcorba Plana, Doctora en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-617-9253-5, Depósito Legal: B 8541-2017

58. *Gobierno y administración en la empresa familiar* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Manuel Calavia Molinero, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2296-1, Depósito Legal: B 10562-2017

59. *Darwin, Wallace y la biología del desarrollo evolutiva* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Daniel Turbón Borrega, Doctor en Filosofía y Letras y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2678-5, Depósito Legal: B 11574-2017

60. *EL asesoramiento financiero, la figura del Asesor Financiero y de las E.A.F.I.s* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-3635-7, Depósito Legal: B 15061-2017

61. *Dieta Mediterránea: una visión global / La nutrición comunitaria en el siglo XXI* (Discursos de ingreso de los académicos de número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina y Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía, contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía, y la Excma. Sra.

Dra. Maria dels Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinaria y Doctora en Farmacia) 2017.

ISBN: 978-84-697-4524-3, Depósito Legal: B 17729-2017

62. *La conquista del fondo del ojo* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Borja Corcóstegui, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.

ISBN: 978-84-697-4905-0, Depósito Legal: B 22088-2017

63. *Barcelona, Galería Urbana* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Trias de Bes, Doctor en Arquitectura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.

ISBN: 978-84-697-4906-7, Depósito Legal: B 24507-2017

64. *La influencia del derecho español en México* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Jesús Gerardo Sotomayor Garza, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-5210-4 , Depósito Legal: B 25165-2017

65. *Delito fiscal y proceso penal: crónica de un desencuentro* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Joan Iglesias Capellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.

ISBN: 978-84-697-6524-1, Depósito Legal: B 25318-2017

66. *Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu* (Discurs d'ingrés de l'Emm. i Rvdm. Dr. Lluís Martínez Sistach, Doctor en Dret Canònic i Civil, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia) 2017.

ISBN: 978-84-697-6525-8, Depósito Legal: B 28921-2017

67. *Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Luis Pons Puiggrós, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y

contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina) 2017.

ISBN: 978-84-697-8211-8, Depósito Legal: B 29804-2017

68. *Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Xavier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales, Rector de la Universidad de Catalunya y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.

ISBN: 978-84-697-9148-6, Depósito Legal: B 1862-2018.



RAD Tribuna Plural. La revista científica

REVISTA 1 - Número 1/2014

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán* El pensament cristià, *Josep Gil Ribas*. El teorema de Gödel: recursivitat i indecidibilitat, *Josep Pla i Carrera*. De Königsberg a Göttingen: Hilbert i l'axiomatització de les matemàtiques, *Joan Roselló Moya*. Computerized monitoring and control system for ecopyrogenesis technological complex, *Yuriy P. Kondratenko, Oleksiy V.Kozlov*. Quelques réflexions sur les problèmes de l'Europe de l'avenir, *Michael Metzeltin*. Europa: la realidad de sus raíces, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Discurs Centenari 1914-2014, *Alfredo Rocafort Nicolau*. Economía-Sociedad-Derecho, *José Juan Pintó Ruiz*. Entrevista, *Jaime Gil Aluja*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 404.

REVISTA 2 - Número 2/2014 Monográfico Núm. 1

I Acto Internacional: Global Decision Making.

2014: à la recherche d'un Humanisme renouvelé de El Greco à Nikos Kazantzakis, *Stavroula-Ina Piperaki*. The descent of the audit profession, *Stephen Zeff*. Making global lawyers: Legal Practice, Legal Education and the Paradox of Professional Distinctiveness, *David B. Wilkins*. La tecnología, detonante de un nuevo panorama universitario, *Lluís Vicent Safont*. La salida de la crisis: sinergias y aspectos positivos. Moderador: *Alfredo Rocafort Nicolau*. Ponentes: Burbujas, cracs y el comportamiento irracional de los inversores, *Oriol Amat Salas*. La economía española ante el hundimiento del sector generador de empleo, *Manuel Flores Caballero*. Tomando el pulso a la economía española: 2014, año de encrucijada, *José Maria Gay de Liébana Saludas*. Crisis económicas e indicadores: diagnosticar, prevenir y curar, *Montserrat Guillén i Estany*. Salidas a la crisis, *Jordi Martí Pidelaserra*. Superación de la crisis económica y mercado de trabajo: elementos dinamizadores, *José Luís Salido Banús*.

Indicadores de financiación para la gestión del transporte urbano: El fondo de comercio, El cuadro de mando integral: Una aplicación práctica para los servicios de atención domiciliaria, Competencias de los titulados en ADE: la opinión de los empleadores respecto a la contabilidad financiera y la contabilidad de costes. Teoría de conjuntos clásica versus teoría de subconjun-

tos borrosos. Un ejemplo elemental comparativo. Un modelo unificado entre la media ponderada ordenada y la media ponderada. Predicting Credit Ratings Using a Robust Multi-criteria Approach.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 588.

REVISTA 3 - Número 3/2014

Taula rodona: Microorganismes i patrimoni. Preàmbulo, *Joaquim Gironella Coll*. L'arxiu Nacional de Catalunya i la conservació i restauració del patrimoni documental, *Josep Maria Sans Travé, Gemma Goikoechea i Foz*. El Centre de Restauració Béns Mobles de Catalunya (CRBMC) i les especialitats en conservació i restauració, *Àngels Solé i Gili*. La conservació del patrimoni històric davant l'agressió per causes biològiques, *Pere Rovira i Pons*. Problemática general de los microorganismos en el patrimonio y posibles efectos sobre la salud, *Maria dels Àngels Calvo Torras*. Beyond fiscal harmonisation, a common budgetary and taxation area in order to construct a European republic, *Joan- Francesc Pont Clemente*. El microcrédito. La financiación modesta, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Extracto de Stevia Rebaudiana. *Pere Costa Batllori*. Síndrome traumático del segmento posterior ocular, *Carlos Dante Heredia García*. Calculadora clínica del tiempo de doblaje del PSA de próstata, *Joaquim Gironella Coll, Montserrat Guillén i Estany*. Miguel Servet (1511-1553). Una indignació coherent, *Màrius Petit i Guinovart*. Liquidez y cotización respecto el Valor Actual Neto de los REITs Españoles (Las SOCIMI), *Juan María Soriano Llobera, Jaume Roig Hernando*. I Acte Internacional: Global decision making. Resum. Entrevista, *Professor Joaquim Barraquer Moner*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 376

REVISTA 4 - Número 4/2014

Sessió Acadèmica: La simetria en la ciència i en l'univers. Introducció, evocació del Dr. Jaume Vallcorba Plana, *David Jou Mirabent i Pilar Bayer i Isant*. La matemàtica de les simetries, *Pilar Bayer i Isant*, l'Univers i les simetries trencades de la física, *David Jou Mirabent*. Sessió Acadèmica: La financiación de las grandes empresas: el crédito sindicado y

el crédito documentario. Los créditos sindicados, *Francisco Tusquets Trias de Bes*. El crédito documentario. Una operación financiera que sustituye a la confianza en la compraventa internacional, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Sessió Acadèmica: Vida i obra d'Arnau de Vilanova. Introducció, *Josep Gil i Ribas*. Arnau de Vilanova i la medicina medieval, *Sebastià Giralt*. El *Gladius Iugulans Thomatistas* d'Arnau de Vilanova: context i tesis escatològiques, *Jaume Mensa i Valls*. La calidad como estrategia para posicionamiento empresarial, *F. González Santoyo*, *B. Flores Romero* y *A.M. Gil Lafuente*. Etnografía de la cultura de una empresa, *Ángel Aguirre Baztán*. L'inconscient, femení i la ciència, *Miquel Bassols Puig*. Organización de la producción: una perspectiva histórica, *Joaquim Bautista Valhondo* y *Francisco Javier Llovera Sáez*. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) i la importancia del seu valor nutricional, *Pere Costa Batllori*.

El Séptimo Arte, *Enrique Lecumberri Martí*. "Consolatio" pel Dr. Josep Casajuana i Gibert, *Rosmarie Cammany Dorr*, *Jaume Gil Aluja* i *Josep Joan Pintó Ruiz*. The development of double entry: An example of the International transfer of accounting technology, *Christopher Nobes*. Entrevista, *Dr. Josep Gil Ribas*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 460

REVISTA 5 - Número 1/2015

Sessió Acadèmica: Salut, economia i societat. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torras*. Descripción y valoración crítica de los diferentes sistemas sanitarios en Europa, *Joaquim Gironella Coll*. Efectos económicos en el sistema público de salud del diagnóstico precoz de las enfermedades, *Ana María Gil Lafuente*. Estar sano y encontrarse bien: El reto, *Rosmarie Cammany Dorr*. What is the greatest obstacle to development? *Alba Rocafort Marco*. Aceleradores globales de la RSE: Una visión desde España, *Aldo Olcese Santoja*. Zoonosis transmitidas por mascotas. Importancia sanitaria y prevención, *M. dels Àngels Calvo Torras* y *Esteban Leonardo Arosemena Angulo*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos, *Pere Costa Batllori*. Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética, *Francisco López Muñoz*. Laicidad, religiones y paz en el espacio público. Hacia una conciencia

global, *Francesc Torralba Roselló*. Inauguración del Ciclo Academia y Sociedad en el Reial Cercle Artístic de Barcelona. Entrevista, *Dr. José Juan Pintó Ruiz*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 356

REVISTA 6 - Número 2/2015

Sessió Acadèmica: Subrogación forzosa del acreedor. Presentación, *José Juan Pintó*. La subrogación Forzosa del acreedor: Concepto, Naturaleza, Finalidad y Efectos, *Alfonso Hernández Moreno*. La utilización de la subrogación forzosa en la práctica: Aspectos relevantes y controvertidos, *Francisco Echevarría Summers*. Methods of Modeling, Identification and Prediction of Random Sequences Base on the Nonlinear Canonical Decomposition, *Igor P. Atamanyuk, Yuriy P. Kondratenko*. Rien n'est pardoné!. *Stravroula-Ina Piperaki*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos II. Pinsos ecològics, *Pere Costa Batllori*. The relationship between gut microbiota and obesity, *Carlos González Núñez, M. de los Ángeles Torras*. Avidesa i fulgor dels ulls de Picasso, *David Jou Mirabent*. Problemática de la subcontratación en el sector de la edificación, *Francisco Javier Llovera Sáez, Francisco Benjamín Cobo Quesada y Miguel Llovera Ciriza*. Jornada Cambio Social y Reforma Constitucional, *Alfredo Rocafort Nicolau, Teresa Freixes Sanjuán, Marco Olivetti, Eva Maria Poptcheva, Josep Maria Castellà y José Juan Pintó Ruiz*. Inauguración del ciclo "Academia y Sociedad" en el Reial Cercle Artístic de Barcelona: Nuevas amenazas. El Yihadismo, *Jesús Alberto García Riesco*. Presentación libro "Eva en el Jardín de la Ciencia", *Trinidad Casas, Santiago Dexeus y Lola Ojeda*. "Consolatio" pel Dr. Jaume Vallcorba Plana, *Xabier Añoveros Trias de Bes, Ignasi Moreta, Armand Puig i Tàrrach*. Entrevista, *Dr. David Jou Mirabent*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 400

REVISTA 7 - Número 3/2015 Monográfico Núm.2

II Acto Internacional: Congreso Internacional de investigación "Innovación y Desarrollo Regional". Conferencia Inaugural: Lecciones de la

crisis financiera para la política económica: austeridad, crecimiento y retos de futuro, *Aznar Alarcón, P., Gay de Liébana Saludas, J.M., y Rocafort Nicolau, A.*

Eje Temático 1. Gestión estratégica de las organizaciones: Diseño, operación y gestión de un modelo de negocio innovador, *Medina Elizondo, M. y Molina Morejón, M.* Matriz insumo producto como elemento de estrategia empresarial, *Towns Muñoz, J.A., y Tuda Rivas, R.* Valoración sobre la responsabilidad social de las empresas en la comarca lagunera, *De la Tejera Thomas, Y.E., Gutiérrez Castillo, O.W., Medina Elizondo, E., Martínez Cabrera, H., y Rodríguez Trejo, R.J.* Factores de competitividad relacionados con la internacionalización. Estudio en el estado de Coahuila, *González Flores. O., Armenteros Acosta, M del C., Canibe Cruz, F., Del Rio Ramírez, B.* La contextualización de los modelos gerenciales y la vinculación estratégica empresa-entorno, *Medina Elizondo, M., Gutiérrez Castillo, O., Jaramillo Rosales, M., Parres Frausto, A., García Rodríguez, G.A.* Gestión estratégica de las organizaciones. Los Estados Unidos de Europa, *Barquero Cabrero, J.D.* El análisis de la empresa a partir del Valor Añadido, *Martí Pidelaserra, J.* Factors influencing the decision to set up a REIT, *Roig Hernando, J., Soriano Llobera, J.M., García Cueto, J.I.*

Eje Temático 2: Gestión de la Innovación y desarrollo regional: Propuesta metodológica para la evaluación de ambientes de innovación empresariales. Aplicaciones en el estado de Hidalgo, México, *Gutiérrez Castillo, O.W., Guerrero Ramos, L.A., López Chavarría, S., y Parres Frausto, A.* Estrategias para el desarrollo de la competitividad del cultivo del melón en la comarca lagunera. *Espinoza Arellano, J de J., Ramírez Menchaca, A., Guerrero Ramos, L.A. y López Chavarría, S.* Redes de Innovación Cooperativa en la región lagunera. *Valdés Garza, M., Campos López, E., y Hernández Corichi, A.* Ley general de contabilidad gubernamental. Solución informática para municipios menores de veinticinco mil habitantes, *Leija Rodríguez, L.* La innovación en la empresa como estrategia para el desarrollo regional, *González Santoyo, F., Flores Romero, B., y Gil Lafuente, A.M.* Aplicación de la Gestión del conocimiento a la cadena de suministro de la construcción. La calidad un reto necesario, *Llovera Sáez, F.J., y Llovera Ciriza, M.*

Eje Temático 3. Gestión del capital humano y cultura organizacional: Influencia del capital humano y la cultura emprendedora en la innovación como factor de competitividad de las pyme industriales, *Canibe Cruz, F., Ayala Ortiz, I., García Licea, G., Jaramillo Rosales, M., y Martínez Cabrera, H.* Retos de la formación de empresarios competitivos de la región lagunera, México.

Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo. *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* *Facio Licera, P.M., Gutiérrez Castillo, O.W., Aguilar Sánchez, S.J., Parres Frausto, A., del Valle Cuevas, V.* Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo, *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Identificación y diseño de competencias laborales en las áreas técnicas de la industria textil en México. *Vaquera Hernández, J., Molina Morejón, V.M., Espinoza Arellano, J. de J.* Self-Perception of Ethical Behaviour. The case of listed Spanish companies, *García López, M.J., Amat Salas, O., y Rocafort Nicolau, A.* Descripción y valoración Económico-Sanitaria de los diferentes sistemas sanitarios en el espacio europeo, y de las unidades de hospitalización domiciliaria en las comunidades autónomas de España, *Gironella Coll, J.* El derecho público en el Quijote. Derecho de gentes y derecho político, *Añoveros Trias de Bes, X.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 558

REVISTA 8 - Número 4/2015

Sessió Acadèmica: l'Aigua, una visió interdisciplinària. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torres*. El agua: Características diferenciales y su relación con los ecosistemas, *M. dels Àngels Calvo Torres*. L'Aigua en l'origen i en el manteniment de la vida, *Pere Costa Batllori*. Planeta oceàno, pasado, presente y futuro desde una visión particular. Proyecto AQVAM. Aportación sobre el debate del agua. Fausto García Hegardt. Sesió Acadèmica: Ingenieria y música. Presentación, *Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*. Las comunicaciones móviles. Presente y futuro, *Ramon Agustí*. Sessió Acadèmica: Debat sobre la religió civil. Presentació, *Francesc Torralba Roselló*. La religió verdadera, *Josep Gil Ribas*. La religión civil, *Ángel Aguirre Baztán*, La religión en la que todos los hombres están de acuerdo, *Joan-Francesc Pont Clemente*. Aportació al debat sobre la religió, *Josep Gil Ribas*. El camino hacia la libertad: el legado napoleónico en la independencia de México, *Enrique Sada Sandoval*. Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel de Dioscórides de Andrés Laguna, *Francisco López Muñoz y Francisco Pérez Fernández*. La lingüística como economía de la lengua.

Michael Metzeltin. Situación de la radioterapia entre las ciencias, *Santiago Ripol Girona.* Conferencia “Las Fuerzas Armadas y el Ejército de Tierra en la España de hoy”, *Teniente General Ricardo-Álvarez-Espejo García.* Entrevista, *Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 410

REVISTA 9 - Número 1/2016

Sessió Acadèmica: Unitats canines d'odorologia. Usos actuals i noves perspectives, *M. dels Àngels Calvo i Lluís Pons Anglada.* La odisea de la voz. La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos. *Pedro Clarós, Marcel Gorgori.* Sessió Acadèmica: La bioeconomía, nou paradigma de la ciència. Presentación, *M. dels Àngels Calvo,* liEconomía ecològica: per una economía que faci les paus amb el planeta, *Jordi Roca.* Capital natural versus desarrollo sostenible, *Miquel Ventura,* Sesión Académicas Multidisciplinaria: Accidente nuclear de Chernóbil. El accidente de la central nuclear de Chernóbil. Controversias sobre los efectos sobre la salud 30 años después, *Albert Biete.* Los efectos sobre el medio animal, vegetal y microbiano, *M. dels Àngels Calvo,* El cost econòmic de l'accident de Txernóbil: una aproximació, *Oriol Amat.* La visión del ingeniero en el accidente y actuaciones reparativas posteriores, *Joan Olivé.* Chernóbil y Fukushima: La construcción diferencial mediática de una misma realidad, *Rosmarie Cammany.* El virreinato de la Nueva España y la Bancarrota del Imperio Español, *Enrique Sada Sandoval.* Mistakes and dysfunctions of “IRR” an alternative instrument “FYR”, *Alfonso M. Rodríguez.* El derecho y la justicia en la obra de Cervantes, *Xabier Añoveros Trias de Bes.* Arquitectura motivacional para hacer empresa familiar multigeneracional, *Miguel Angel Gallo.* La vida de Juan II de Aragón (1398-1479) tras la operación de sus cataratas, *Josep M. Simon.* PV Solar Investors Versus the kingdom of Spain: First state victory, at least 27 more rounds to go, *Juan M. Soriano y José Ignacio Cueto.* Entrevista, *Dra. M. dels Àngels Calvo Torras.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.418

REVISTA 10 - Número 2/2016 *Homenajes Núm. 1*

Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Rosalía Arteaga Serrano. Trabajo aportado por la nueva Académica de Honor: *Jerónimo y los otros Jerónimos*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch. Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excma. Sra. Dra. Leslie C. Griffith. Trabajos aportados por la nueva Académica de Honor: *Reorganization of sleep by temperatura in Drosophila requires light, the homeostat, and the circadian clock, A single pair of neurons links sleep to memory consolidation in Drosophila melanogaster, Short Neuropeptide F Is a Sleep-Promoting Inhibitory Modulator*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa. Discurso de ingreso del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Ernesto Kahan. Trabajo aportado por el nuevo Académico de Honor: *Genocidio*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramon. Presentación del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Eric Maskin. Trabajos aportados por el nuevo Académico de Honor: *Nash equilibrium and welfare optimality, The Folk theorem in repeated games with discounting or with incomplete information. Credit and efficiency in centralized and decentralized economies*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.384

REVISTA 11 - Número 3/2016

Sesión Académica: Medicamentos, genes y efectos terapéuticos. *M. dels Àngels Calvo, Joan Sabater Tobella*. Sessió Acadèmica: Ramon Llull (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Llull. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Llull, *Joan Andreu Alcina*. Articles – Artículos: Los animales mitológicos como engendro de venenos y antídotos en la España Áurea: a propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega, *Cristina Andrade-Rosa, Francisco López-Muñoz*. El poder en la empresa: Potestas y Auctoritas, *Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*. El efecto del Brexit en la validez de las cláusulas arbitrales existentes con Londres como sede del arbitraje y en la decisión de las partes de pactar a futuro cláusulas arbitrales con Londres como sede del

arbitraje, *Juan Soriano Llobera, José Ignacio García Cueto*. Desviaciones bajo el modelo de presupuesto flexible: un modelo alternativo, *Alejandro Pursals Puig*. Reflexiones en torno a la economía del conocimiento, *Leandro J. Urbano, Pedro Aznar Alarcón*. Lliurament del títol de Fill Il·lustre de Reus al Dr. Josep Gil i Ribas (21.09.2016), *Josep-Ignasi Saranyana Closa*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.316

REVISTA 12 - Número 4/2016 *Homenajes Núm.2*

Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Aaron Ciechanover*, presentación a cargo del Académico Numerario *Excmo. Sr. Dr. Rafael Blesa González*. Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Gil-Vernet Vila*, presentación a cargo del Académico de Número *Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch*. Discurso de ingreso del Académico de Honor del *Excmo. Sr. Dr. Björn O. Nilsson*, presentación a cargo de la Académica de Número *Excma. Sra. Dra. Maria dels Àngels Calvo Torres*. Discurso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Ismail Serageldin*, presentación a cargo de la Académica de Honor, *Excma. Sra. Dra. Rosalía*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Págs 272

REVISTA 13 - Número 5/2016

Debate: El impacto del BREXIT en la economía española y en el resto de países de la UE. *Oriol Amat Salas, Santiago José Castellà Surribas, Juan Francisco Corona Ramón y Joan-Francesc Pont Clemente*. Debate: Titanic, Cómo tomar imágenes a 3800 metros de profundidad. El corto viaje del Titanic- Seguridad marítima, antes y después del Titánic, *Jaime Rodrigo de Larrucea*. El naufragio del Titanic y sus enseñanzas, *Frederic Malagelada Benapres*. ¿Arqueología subacuática a 4000 metros de fondo?, *Pere Izquierdo i Tugas*. Los límites de la imagen submarina, *Josep Maria Castellví*. Conférence sur la mission Aout 2016 Sur l'Eclairage du Titanic, *Christian Petron*. Moderador del Debate, *Andrés Clarós Blanch*. Al grito de nación: Mompox y Cartagena, precursoras en la independencia de Colombia, *Enrique Sada Sandoval*. Satisfacción de

los alumnos con el plan de estudios de las licenciaturas en educación primaria y preescolar, *Rocío del Carmen López Muñiz*. Degradación ambiental del agua subterránea en el entorno de la gestión gubernamental de los recursos Hídricos, México, *José Soto Balderas*. La Formazione Generazionale nelle Aziende Familiari, *Salvatore Tomaselli*. La fagoterapia y sus principales aplicaciones en veterinaria, *Diego Morgades Gras*, *Francesc Josep Ribera Tarifa*, *Sandra Valera Martí* y *M. dels Àngels Calvo Torras*. Aproximació al món d'Àusias March, *Salvador de Brocà Tella*. Diseño estratégico para el reemplazo de equipo en la empresa, González Santoyo, F. F. Flores Romero y Gil Lafuente, Ana Maria. The end of accounting. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Excmo. Sr. Dr. Baruch Lev y discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. Oriol Amat Salas. Entrevista, Dra. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 316

REVISTA 14 - Número 1/2017

Debate: La amenaza interna de la Unión Europea - La amenaza interna de la Unión Europea Refundar Europa, *Santiago José Castellà*. Rumbo económico en 2017, ¿marcado por la brújula política?, *José María Gay de Liébana*. Debate: Juan Clarós cambió la historia de Cataluña en la guerra de la Independencia 1808-1814, *Pedro Clarós*, *Leticia Darna*, *Domingo Neuenschwander*, *Óscar Uceda*. Presentación del libro: Sistemas federales. Una comparación internacional - Presentación, *Teresa Freixes*. Introducción, *Mario Kölling*. El federalismo en Alemania hoy, *Roland Sturm*. La ingeniería política del federalismo en Brasil, *Celina de Souza*. La construcción federal desde la ciudad, *Santiago José Castellà*. Debate: Empresa familiar. Más allá de la tercera generación- Empresa familiar. Más allá de la tercera generación. El resto de la sucesión, *Juan Francisco Corona*. Empresa familiar, *José Manuel Calavia*. Debate: La situación hipotecaria en España tras las sentencias del tribunal de justicia de la Unión Europea y del Tribunal Supremo - Presentación, *Alfonso Hernández-Moreno*. Origen de la crisis hipotecaria y activismo judicial, *Fernando P. Méndez*. La evolución legislativa y jurisprudencial en la calificación registral en materia de hipotecas, *Rafael Arnáiz*. El consentimiento informado y el control de transparencia, *Manuel*

Ángel Martínez. Cláusulas suelo, intereses moratorios y vencimiento anticipado, *Antonio Recio.* El problema psíquico y psicológico en Don Quijote, *Xabier Añoveros.* El análisis y la gestión del riesgo a partir de la Evaluación Formal de la Seguridad (EFS/FSA): un nuevo modelo de seguridad portuaria, *Jaime Rodrigo.* Entrevista, *José Ramón Calvo.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 468

REVISTA 15 - *Número 2/2017*

Debate: Lutero 500 años después 1517-2017). Presentación, *Josep-Ignasi Saranyana.* Martin Luter en el seu context històric, *Salvador de Brocà.* Martín Lutero y los inicios de la Reforma protestante, *Josep Castanyé.* Die theologische Entwicklung Martin Luthers und die Confessio Augustana. *Holger Luebs.* Lutero como creador de la lengua literaria alemana moderna, *Macià Riutort.* Debate: Mejora de la viabilidad de las empresas familiares. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Miguel Ángel Gallo.* De la Gobernanza y su ausencia: Gestión pública y Alta dirección en la forja del Estado Mexicano (1821-1840), *Enrique Sada Sandoval.* Los huevos tóxicos o la eficacia de una RASFF, *Pere Costa.* Control de Micotoxinas en la alimentación y salud pública, *Byron Enrique Borja Caceido y M. Àngels Calvo.* La aplicación parcial del principio de subsidiaridad es contraria al Tratado de la UE, se enfrenta al principio de solidaridad y fomenta los nacionalismos de Estado, *Félix de la Fuente Pascual.* Costa Brava 2020 Reserva de la Biosfera. Retos y oportunidades de innovar integrando el uso sostenible del territorio y el mar, *Miquel Ventura.* 1r Encuentro Científico. Convergencia de caminos: Ciencia y empresa RAED- IESE-ULPGC. III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinaria: La evolución de la ciencia en el siglo XXI. Entrevista, *Pedro Clarós*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 242.





JAIME RODRIGO DE LARRUCEA es Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica. Profesor de *Derecho Marítimo* en la Universidad Politécnica de Cataluña. Coordinador del Área Legal y de Derecho Marítimo de la Facultad de Náutica de Barcelona, imparte docencia en los grados, máster y doctorado de las titulaciones de Ing. Náutica; Naval e Ing. Marina. Presidente de la Sección de *Derecho Marítimo* de la Comisión de Cultura del Ilustre Colegio de Abogados de Barcelona desde el 2005 hasta la actualidad. Presidente de la Sección de Tecnología de la RAED.

Fundador de ESTUDIO JURIDICO RODRIGO DE LARRUCEA, despacho líder en la especialidad. Miembro del Consejo editorial de *ECONOMIST & JURIST*. Cruz de San Raimundo de Peñafort (2008), máximo galardón en el ámbito del derecho. Jurista referenciado en los mejores repertorios legales: *CHAMBERS & PARTNERS*; *SHIPPING & TRANSPORT INTERNATIONAL*; *LEGAL 500*; *EUROPEAN LEGAL EXPERTS*, etc.

Autor de numerosas publicaciones sobre Derecho Marítimo, Seguridad Marítima e Ingeniería naval, ámbitos en los que se le reconoce como un especialista de gran prestigio a nivel español e internacional. Parte de sus trabajos pueden ser consultados en Internet en el repertorio OAI de la UPC: *UPCommons*. Es autor-coautor de diferentes monografías: *Manual de Comisario de Averías* (1994); *Transporte de contenedores: terminales, operativa y casuística* (2003 - 9º Premio *materiales docentes* UPC); *Seguridad en los puertos* (2005/2013); *Transporte en Contenedor* (2007/2013); *Hacia una teoría general de la Seguridad marítima* (2014); *Seguridad Marítima. Teoría general del riesgo* (2015) etc. Las publicaciones son empleadas y referenciadas por diversas Universidades a nivel internacional. Ha sido profesor visitante en diversas Universidades y en diferentes instituciones. Ha dirigido numerosos trabajos académicos, entre proyectos finales de carrera y tesis doctorales. (Ver Google Scholar (aprox. 300 entradas). Miembro de *TRANSMAR* grupo de investigación reconocido de Transporte marítimo y logística. Evaluador científico UE; *Referee* habitual de *THE (Times Higher Education)*. Consultor diversas Administraciones nacionales e internacionales en los ámbitos de puertos y transporte marítimo.

“Lo más importante es que lo más importante sea lo más importante”

Stephen Covey

1914 - 2014

Colección Real Academia Europea de Doctores



Generalitat
de Catalunya

