

**REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA**

**LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
LABORATORIAL Y ANIMAL
EN OSTEOINTEGRACIÓN
E IMPLANTOLOGÍA DENTAL**

DISCURSO
PRONUNCIADO POR EL

EXCMO. SR. DR. D. FIDEL SAN ROMÁN ASCASO

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 22 DE FEBRERO DE 2023

Y CONTESTACIÓN DEL

EXCMO. SR. DR. D. EMILIO ESPINOSA VELAZQUEZ



**MADRID
MMXXIII**

Todos los derechos reservados. Esta obra está registrada y no puede ser reproducida, total o parcialmente, ni almacenada o transmitida de manera alguna por ningún medio, ya sea electrónico, químico, óptico, de grabación o de fotocopia sin permiso previo del autor.

Depósito Legal: M-3549-2023

Imprime: Soluciones Gráficas Chile, S.L.L.
C/. Chile, 27
Tel. 91 359 57 55
28016 MADRID
info@graficaschile.es

“Todo parece imposible hasta que se hace”.

Nelson Mandela

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS E INTRODUCCIÓN.	7
Bibliografía de la Introducción.	11
2. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL.	13
Bibliografía de la Investigación Traslacional.	18
3. OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL.	19
Bibliografía de la Osteointegración e Implantología dental.	27
4. INVESTIGACIÓN LABORATORIAL EN OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL.	31
Bibliografía de la Investigación Laboratorial en Osteointegración e Implantología dental.	40
5. INVESTIGACIÓN ANIMAL EN OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL.	43
Bibliografía de la Investigación Animal en Osteointegración e Implantología dental.	70
6. INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN IMPLANTOLOGÍA DENTAL.	81
Bibliografía de la Investigación Clínica en Implantología Dental.	83
7. EPÍLOGO.	85
8. Discurso de Contestación Excmo. Sr. Dr. D. Emilio Espinosa Velázquez.	89
Bibliografía Laudatio.	115

1. AGRADECIMIENTOS E INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España.

Excmas. Señoras y Señores Académicos.

Querida familia, compañeros y compañeras, amigos y amigas.

Muchísimas gracias a todos por venir a acompañarme en un día tan importante y emotivo para mí.

Quisiera en primer lugar expresar mi agradecimiento a todos los Académicos por aceptarme como Académico de número de esta Real institución y en especial al Profesor Emilio Espinosa Velázquez, primero profesor y después amigo y compañero de Departamento en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza, ejemplo de honestidad, dedicación y saber hacer; y en la actualidad presidente de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España que me animó a presentar mi candidatura.

Y en segundo lugar a los Profesores Doctores D. Antonio González, presidente de la Sección de Medicina y Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid y a D. Javier Etayo, Secretario de la Real Academia de Doctores de España y Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid, que me apoyaron con sus firmas, también a nuestro Presidente el Profesor Dr. D. Antonio Bascones por sus ánimos y disposición. Todos ellos han hecho posible que en estos momentos me encuentre leyendo mi discurso de toma de posesión en un lugar tan importante para mí como es

el Paraninfo de la Universidad Complutense de Madrid, mi casa desde hace más de treinta y dos años.

Tengo el honor de ocupar la medalla nº 10 de la Real Academia de Doctores de España que anteriormente ocupaba el Excmo. Sr. Dr. D. Félix Pérez y Pérez, gran personalidad, amigo y mi antecesor en la cátedra de Cirugía que actualmente ocupo. Tras su jubilación me incorporé como catedrático en la misma con el mandato de hacerme cargo de la finalización y puesta en marcha del que entonces era embrión del futuro Hospital Clínico Veterinario de la UCM, a propuesta del entonces Rector mi querido Gustavo Villapalos que nos dio todo su apoyo en esa ardua tarea y que sin su ayuda no habría sido posible.

Cuando se repasa la vida para hacer memoria y plasmar en un documento el currículum vitae o narrar nuestras experiencias en el ámbito investigador, nos damos cuenta de que todos los logros u objetivos alcanzados no se derivan del valor de uno mismo ni de la suerte, todos derivan de una serie de consejos, recomendaciones y apoyos de un grupo o equipo de personas.

“De bien nacidos es ser agradecidos” y aunque posiblemente olvidaré a muchos de ellos, los que en este instante me vienen a la mente son los siguientes:

Por supuesto mis padres, que aunque no estén, su lección de vida me acompaña en todo momento, ya desde que nací en mi querida tierra oscense supieron transmitirme entre sus muchos valores la importancia del esfuerzo y el amor al estudio. A mi esposa M^a Pilar, compañera desde nuestros inicios como estudiantes de Medicina en la Universidad de Zaragoza y con la que he compartido toda mi vida personal y profesional. A mis hijos que tantas alegrías y satisfacciones personales nos han dado y que profesionalmente han seguido un camino similar al nuestro, en Veterinaria y Medicina. Ahora, son ellos los que nos dan lecciones de vida y de conocimiento. Es un orgullo para nosotros cuando al encontramos con compañeros de profesión nos preguntan si somos los padres de los Doctores Fidel o Javier. A mi nieto Francisco Javier que me tiene enamorado y a mis hermanos y demás familia, que siempre han sido comprensivos conmigo si en algún momento les pude fallar.

Mi vocación ha sido siempre la Veterinaria. Hijo de un veterinario que vivía, a finales de los años cincuenta del siglo pasado, muchas de las situaciones que hemos conocido por la serie televisiva basada en el libro de James Herriot “Todas las criaturas grandes y pequeñas”.

A mi paso por el colegio San Bernardo de los salesianos de Huesca le debo gran parte de mi educación y formación; por cierto, el pasado 23 de Octubre celebramos las bodas de oro de la promoción de 1972 de Bachiller. Eran exigentes, pero joviales y me inculcaron el respeto y el amor por la vida, los seres vivos y por la Naturaleza en general.

Una vez en la Universidad, mis compañeros y profesores de la Licenciatura de Veterinaria influyeron mucho en mi futuro. Querría destacar al Profesor Dr. Eloy Martín, Catedrático de Cirugía, que fue la primera persona que depositó en mí su confianza, proponiéndome para mi primer puesto de trabajo de Ayudante de Universidad. Al Prof. Dr. D. Jesús Usón Gargallo, también profesor de Cirugía responsable de mis primeros conocimientos del arte de la Cirugía y que junto con nuestro entrañable amigo, el Profesor Dr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Académico de la Real Academia Nacional de Medicina, Catedrático de Neurocirugía y además Veterinario y colaborador del Instituto Experimental de Cirugía y Reproducción de la Universidad de Zaragoza, me abrieron los ojos y me guiaron acerca de lo que yo podía hacer en el futuro^{1,2,3}. Este periodo en la Universidad de Zaragoza me permitió la lectura de mi Tesis Doctoral⁴ y mis primeras publicaciones relacionadas con la investigación en implantes junto al Dr. Jesús Montolio^{5,6} y la obtención de la plaza de Profesor Titular de Universidad.

Mi paso por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) fue fugaz, cinco años, pero intenso ya que allí obtuve la Cátedra de Cirugía de la Facultad de Veterinaria. Me desplacé a una Facultad que estaba en su tercer año de funcionamiento para encargarme de impartir las asignaturas quirúrgicas a los que serían la primera promoción de Veterinarios de una Facultad por mucho tiempo allí deseada. Como vicedecano de infraestructura, colaboramos en la construcción la nueva Facultad de Veterinaria y de su primera Clínica Universitaria de pequeños y grandes animales que dejamos funcionando.

De mi trabajo en la UAB^{7,8,9,10}, recuerdo con mucho cariño a muchas personas, en especial a la entonces Decana, la Profesora Dra. Dña. María Ángeles Calvo, miembro también de nuestra sección de la RADE, que trabajó sin descanso durante los primeros años de funcionamiento de la nueva Facultad para que ésta y el nuevo hospital salieran adelante. Estoy seguro de que su dedicación influyó definitivamente en lo que hoy representan esas magnífica Facultad y su Hospital. Al profesor Félix García, mi primer Ayudante en la UAB y ahora catedrático de Cirugía, al Profesor Joaquín Camón, Catedrático de Anatomía, y a nuestra querida Carmen, Jefa de Enfermería y corazón de la Clínica veterinaria de la UAB. Por últi-

mo, de mi trabajo allí recuerdo con cariño mi relación con el Profesor Dr. D. Joaquim Barraquer Catedrático de Oftalmología que me ofreció su apoyo y colaboración desinteresada en la puesta en marcha y desarrollo del I Master de Oftalmología Veterinaria de la UAB y así como las posteriores ediciones mientras estuve en la dicha Universidad.

Mi llegada a la Universidad Complutense de Madrid supuso la asunción del cargo de Director del Hospital Clínico Veterinario de la UCM. Por un lado asumía una dirección Clínica de un Hospital en construcción y por otro gestionaba una clínica veterinaria de grandes y pequeños animales en los bajos del edificio central de la Facultad de Veterinaria. Por otro lado estaba mi tarea de docente en Cirugía y mi labor como investigador porque, aunque ya era Catedrático, debía seguir desarrollándola y acrecentándola.

El Profesor Dr. D. Guillermo Suarez¹¹, en ese momento Decano de la Facultad, miembro también de la RADE, me invitó a formar parte en su equipo como vicedecano de temas hospitalarios. Junto con la Profesora Dra. María Castaño, el Profesor Dr. Tomas Pérez, el Profesor Dr. Pablo Hernández, la Profesora Dra. Blanca Mas y la Profesora Dra. Rosario Martín conseguimos echar adelante el objetivo hospital que por fin abrió sus puertas en 1998, siendo entonces Decano el Profesor Dr. Manuel Rodríguez y ocupando yo mismo el cargo de Primer director hasta 2001. Por cierto, no entendí nunca porqué no se llevó a cabo ceremonia alguna de Inauguración del Hospital cuando comenzó la actividad en el primer Hospital Clínico Veterinario de España como tal, gracias al esfuerzo de la Facultad de Veterinaria de Madrid, primera Facultad inaugurada en España en 1792 en el reinado de Carlos IV y actualmente colocada en los primeros puestos del ranking mundial de Facultades.

Terminado el Hospital y en funcionamiento, era necesario reactivar mi labor investigadora, y para ello, y dado que mi línea de investigación era en Odontología Animal, curse la Licenciatura de Odontología en la UCM y posteriormente las Diplomaturas en Implantología y Rehabilitación Oral, por el European Jury for Implantology and Rehabilitation y de Odontología Veterinaria, por el European Veterinary Dental College.

Continué mis investigaciones en Odontología, que había empezado ya en mi Tesis, y gracias a personas como el Prof. Dr. Ulf Thams, cirujano maxilofacial y en aquel momento tesorero de la Sociedad Española de Implantes Dentales¹² que presidía el Dr. Emiliano Sada Moreno, comenzamos un periodo muy fructífero de investigación en osteointegración e implantes dentales. Un caballo del Dr. Thams aquejado de cólico quirúrgico que operé, tuvo la culpa de ponernos en contacto y conocernos.

Por aquel entonces, nos invitaban una vez al año al Instituto de Medicina Experimental del Hospital Gómez Ulla (entonces H. Militar de la Defensa)¹ a impartir un curso de Microcirugía a distintas especialidades quirúrgicas de dicho hospital. Por ello planteamos desarrollar nuestras investigaciones en el citado Instituto. Los resultados fueron muy satisfactorios y tras varios años de trabajos de investigación la producción científica fue abundante, con bastantes publicaciones en Journal Citations Report (JCR) y la defensa de un importante número de tesis doctorales. Estaremos siempre agradecidos a los Mandos Militares, compañeros profesionales y a todo el personal del Instituto que durante ese periodo colaboraron en nuestras investigaciones. Las ratas, cerdos miniatura (minipigs), perros y otras especies fueron nuestros compañeros imprescindibles de viaje. Quiero tener en este momento un recuerdo cariñoso de reconocimiento a todos aquellos seres vivos sin los cuales habrían sido imposibles las investigaciones planteadas para el desarrollo del conocimiento científico, todas ellas con el cumplimiento más estricto de las normas éticas y legales².

No puedo dejar de nombrar a personas que participaron y que me ayudaron, los profesores Watzec Profesor de Cirugía Maxilofacial de la Universidad de Viena, Giusseppe Cardaropoli Profesor Dr. de la Universidad de Pensylvania, Dr. Alberto Asenza, Dr. Carlos Viegas¹³ y a los Profesores españoles Dr. Mariano Sanz, Dr. Pedro Fernández Dominguez, Dr. Manuel Fernández Dominguez, Dr. Jose Maria Martínez, al Dr. Alejandro Padrós y al Dr. Francisco Javier López Martin de Blas.

A todas las Empresas colaboradoras en especial a Klockner^{14,15}, Strauman ITI, y Nobel Biocare.

Para terminar agradecer a todos los miembros de mi Unidad Docente y Departamento que me permiten continuar con mi labor y me soportan a diario. No puedo olvidar a los que fueron y a los que son mis alumnos ya que al compartir con ellos sus proyectos de futuro nos mantienen jóvenes y con ilusión para continuar con nuestra tarea docente.

Bibliografía Introducción

1. Manual de procedimientos en medicina y cirugía experimental. Nipo. Edita Secretaria General Técnica. Autor y Editor 2013.
2. Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Ministerio de la

- Presidencia. «BOE» núm. 34, de 08 de febrero de 2013. Referencia: BOE-A-2013-1337
3. Troidl H, Spitzer W.O, McPeck B, Mulder DS, M.F. McKneally MF. Principles and practice of Research. Springer-Verlag. Berlin. 1986.
 4. San Román F. Tratamiento endodónico y protésico de los dientes caninos del perro con fractura coronaria de su mitad distal. Estudio experimental. Monografía, Universidad de Zaragoza, 1-12, 1981.
 5. San Román F, Montoliu J, Sánchez-Valverde M.A., Bonafonte JI. Llorens MP. Aportaciones al estudio de la reacción ósea del implante de hidroxiapatita. Avances en odontoestomatología. 1988;4:80-8.
 6. San Román F, Montoliu J., Llorens MP. Comparaison of two dental implants in dog. An experimental study. J. Vet. Med. A. 1990; 37:138-147.
 7. García F, San Román F, Llorens MP. “Endodontics in horses. An experimental study” J. Vet. Med. A. 1990; 37:205-4.
 8. San Román F, García F., Llorens MP, Camón J. “Comparaison of two orthodontical techniques for the correction of lingual deviation of upper incisor in the dog” J.Vet.Med. (Zentralblatt).1988; 36:712-8.
 9. San Román F, Llorens MP., Peña MT, García F, Prandi D. “Dental radiology in the dog, with conventional x-ray device”. Veterinary Radiology. 1990; 31,5:235-8.
 10. San Román F, Llorens, M., Calderón A. “Orthodontic techniques for the correction of lingual deviation of upper incisors in the dog”. British Veterinary Dental Association Journal. Nº 3. 1992.
 11. Suarez Fernandez G- Bicentenario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.1992.
 12. Gonzalez Iglesias J. La época heroica de la implantología en España. Monografía.Sociedad Española de Implantes. 1993.
 13. Viegas CAA, Dias MIR.,Azevedo J, Ferreira A, San Roman F, Cabrita AMS.A utilizacao de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) na regeneracao do osso longo e do osso alveolar. Estudos experimentais num modelo de regeneracao de feito ósseo. UTAD. Vila Real. 2006.
 14. Gil FJ, Aparicio C, Padrós A, Thams U, San Román F, Muñoz F. Análisis y diferencias de los implantes arenados con óxido de aluminio, con otros materiales abrasivos y tratados mediante gravado ácido. Estudio in vitro. Boletín de Divulgación Científica y Técnica de Implantología Odontológica. Klockner, 14-8. 2002.
 15. San Román, F. Modelo de animales para la investigación en implantología. Boletín Informativo de Implantología. Klöckner 1998.

**“El amor por todas las criaturas vivientes
es el más noble atributo del hombre”**

Charles Darwin.

2. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

La investigación es esencial para el avance de cualquier ciencia. La investigación biomédica tiene una metodología común, pero en cirugía existen unas particularidades.

La cirugía es la especialidad de la medicina que se ocupa de las enfermedades susceptibles de ser tratadas por los instrumentos llevados por la mano. Su etimología viene del latín: “chirurgia” y del griego “χειρουργία” (cheiroyrgia) “Cheir” que quiere decir mano, y ergon, que significa trabajo.

La cirugía es un conocimiento científico, un saber, saber hacer y saber ser. Es ciencia, arte, técnica, ética y humanidad. Del tronco común de la cirugía han surgido las especialidades y las áreas de capacitación específicas.

El cirujano general y las distintas especialidades quirúrgicas se diferencian de las médicas en que para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad se requiere de la actividad manual, usar aparatos, hacer incisiones y suturas; operar al enfermo.

Existen distintas finalidades de la investigación^{1,2}:

- **Básica:** busca encontrar la causa de las enfermedades y sus mecanismos intrínsecos y así lograr el avance global de la ciencia, sin una aplicación inmediata de los descubrimientos.

- **Aplicada:** pretende buscar las soluciones a los problemas asistenciales diarios con los que nos encontramos los médicos, veterinarios y odontólogos.
- **Traslacional.** cuyo objetivo es trasladar los resultados de la investigación básica a la clínica humana o veterinaria y obtener beneficios prácticos para la salud y la calidad de vida.

Para lograr estos fines existen esencialmente los siguientes tipos de investigación: **la experimental**, que utiliza el laboratorio para realizar los experimentos^{2,3}, ya sea con material biológico o con animales de investigación y **la epidemiológica y la clínica**, que utilizan distintos métodos de investigación en humanos o animales y los datos obtenidos de ellos.

La necesidad de estrechar lazos entre la investigación básica y la clínica ha dado nacimiento a **la investigación traslacional**. La separación entre la investigación biomédica básica y la aplicación clínica ha crecido y a pesar de una explosión de conocimiento sobre los mecanismos de los procesos biológicos, ello no se ha traducido en el incremento correspondiente de nuevos tratamientos.

En este contexto surge el concepto de medicina traslacional con un objetivo tan fácil de definir como difícil de conseguir: facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud^{1,3}. Es una continuación de la medicina basada en la evidencia, con la aplicación integrada de la genómica, proteómica, farmacología, biomarcadores y tecnologías clínicas que amplían el conocimiento fisiopatológico de las enfermedades humanas⁴.

Esta medicina traslacional está dirigida a amortizar en beneficio económico y médico el esfuerzo dedicado a la investigación básica.

La investigación traslacional plantea que las preguntas que se hagan en la cabecera del enfermo puedan tener una respuesta en el laboratorio y a la inversa, los hallazgos que se dan en el laboratorio puedan ser trasladados rápidamente a la clínica. De esa simbiosis nace el concepto de investigación traslacional.

Con llegada de la Investigación Traslacional (InvTras) en las ciencias de la salud, se realizó una revisión histórica de los últimos años, así como de sus relaciones con la investigación aplicada, la investigación basada en la evidencia, las ciencias de la implementación y la innovación-transferencia de conocimientos y tecnologías.

La InvTras en medicina y educación se encuentran estrechamente vinculadas al retroalimentarse y encontrar terreno fértil en la educación médica.

Se diseñó una guía didáctica (plantilla) para el análisis de artículos o estudios que articulan a la investigación básica con las diferentes fases de la investigación traslacional, a través de los siguientes elementos: **1) Introducción al estudio, 2) Análisis de la problemática, 3) Investigación básica, 4) Investigación traslacional, 5) Mecanismos de traslación y 6) Evaluación y disseminación de resultados.**

La información que deriva de este tipo de plantillas, así como otros recursos o estrategias pedagógicas, pueden contribuir a la actualización e innovación de aspectos educativos en salud y otras ciencias, tales como innovaciones en el currículum, la investigación, la evaluación y la carrera académica o profesional de las instituciones educativas superiores. La InvTras ha impulsado diversas iniciativas institucionales y académicas en diferentes países tales como consorcios, centros de investigación y publicaciones que enfatizan el trabajo interdisciplinario y la riqueza que brinda la inclusión de métodos cuantitativos, cualitativos y mixtos. Por ello entre sus retos está desarrollar o vincular modelos o herramientas que favorezcan el trabajo colaborativo entre los investigadores y la comunidad, conseguir el adecuado manejo de datos fraudulentos y la formación y evaluación de graduados con una clara visión de conectar la ciencia con la práctica. La InvTras señala la necesidad de poner en diálogo los avances de diferentes disciplinas para que de manera articulada trabajen en función de los beneficios de las comunidades y las sociedades.

Tenemos un ejemplo claro en los **trasplantes**: A nivel mundial, en todos los países, hay más pacientes en lista de espera de un órgano para trasplante que órganos disponibles, siendo este problema de donantes el elemento clave y responsable de la efectividad de cualquier programa de trasplantes⁴. Cada año esta discrepancia entre la oferta y la demanda, en vez de disminuir, sigue aumentando, lo que supone un desafío tanto logístico como asistencial, al provocar que muchos pacientes fallezcan en la lista de espera para trasplante, sin haber podido beneficiarse de un órgano donante.

Por este motivo, en la década de los 60, tras los iniciales trabajos experimentales realizados a principios del siglo XX por Mathieu Jaboulay que realizó el primer trasplante de riñón de cerdo en el codo de una mujer en el año 1906 y de Serge Voronoff que trasplantó testículos de chimpancé a humanos en 1920, se iniciaron a nivel clínico, los primeros programas de investigación de los xenotrasplantes.

En 1963, Keith Reemtsma realizó 13 trasplantes de riñón de primate no humano a humano, un año después, James Hardy trasplantó un corazón de babuino a un humano y en 1969 Thomas Starzl realizó trasplantes hepáticos entre babuinos y humanos, culminando todas estas experiencias en la realización, en 1984 en Loma Linda (California), del primer xenotrasplante cardíaco del mundo con supervivencia. Leonard L. Bailey trasplantó el corazón de un babuino en un recién nacido. El trasplante técnicamente fue un éxito, pero al final fracasó por un problema de rechazo.

El rechazo sigue siendo uno de los mayores problemas de los trasplantes, tanto alogénicos (humano-humano) como xenotrasplantes (animal-humano), siendo más acusado en estos últimos, ya que los humanos tenemos anticuerpos naturales xenoreactivos. Dentro de los xenotrasplantes, el rechazo hiperagudo, producido a las pocas minutos u horas del trasplante a causa de los anticuerpos naturales xenoreactivos, con desarrollo de trombosis, depósitos de inmunoglobulinas, hemorragia intersticial y edema a nivel del endotelio vascular, es mayor si las especies son discordantes, como es el caso de trasplantes entre especies filogenéticas muy distantes, como ocurre en el trasplante de cerdo a humano, y es menor en las especies llamadas concordantes, en los que la escala filogenética está más próxima, como en los trasplantes de primate a humano⁴.

A lo largo de la historia, para evitar estos rechazos hiperagudos, se han desarrollado diferentes estrategias: 1) mediante el uso de inmunoabsorción o plasmaféresis eliminando los anticuerpos xenoreactivos de la circulación del receptor, 2) mediante antígenos específicos alfa 2 fucosyltransferasa, para enmascarar los azúcares porcinos, 3) creando cerdos “knock-out” induciendo una doble mutación en el gen galactosil transferasa alfa 1,3, encargado de producir una enzima que añade una glucosa a la superficie de las células porcinas, 4) mediante la depleción del complemento creando cerdos transgénicos que expresen el factor inhibidor del complemento.

Todos estos avances a nivel clínico, derivados de la medicina traslacional, son los que han posibilitado el primer xenotrasplante cardíaco de corazón de cerdo genéticamente modificado a un humano, en Maryland (USA) el 7 de enero del pasado año 2022. Trasplante realizado en el hospital de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, por el Dr. Bartley P. Griffith, jefe de cirugía cardiorábrica y el Dr. Muhammad Mohiuddin, director del programa de xenotrasplante cardíaco⁶.

Este programa fue subvencionado con 15,7 millones de euros y supone un gran hito histórico en la investigación de los trasplantes entre especies (xenotrasplantes). Este trasplante pone de manifiesto la gran importancia

de la investigación básica y la medicina traslacional, con la implicación directa de la ingeniería genética, en la Medicina Personalizada y en el mundo de los trasplantes y ha vuelto a abrir la esperanza de poder realizar los trasplantes a nivel clínico asistencial de una manera programada, sin la angustia de la escasez de donantes y la alta mortalidad en la espera de un órgano donante durante la fase de “lista de espera para trasplante”.

“El primer trasplante de corazón de cerdo pone de manifiesto la gran importancia de la investigación básica y la medicina traslacional”

Para el diseño de las carreras investigadoras, donde juegan un papel prioritario las universidades, se necesitaría también una actualización de la normativa reguladora para impulsar la transferencia de conocimiento y de resultados. Si queremos ser competitivos no hay que olvidar que para conseguir el progreso global, humanístico, científico, y tecnológico de cualquier país, los dos factores clave son el desarrollo del talento y la promoción de la excelencia.

Es necesario mejorar la coordinación y colaboración entre los actores que intervienen en la investigación, tanto los públicos como los privados, y favorecer la internacionalización de la investigación, el desarrollo tecnológico y la innovación. Es crucial fomentar y promover la participación activa del sector privado en materia de investigación y que las empresas, contando con incentivos fiscales, se conviertan en propulsoras de la investigación, como ocurre en Estados Unidos o en los países más avanzados de la Unión Europea, como Francia y Alemania.

La comunicación y colaboración científica entre los centros de investigación biomédicos básicos y clínicos es a veces escasa, y actualmente en los hospitales de tercer nivel no se han establecido unidades de investigación traslacional que favorezcan dicha colaboración^{5,7}. Esta investigación proporciona, además, el conocimiento necesario para obtener importantes conclusiones sobre pruebas clínicas relacionadas con enfermedades y sobre la posibilidad de identificar nuevos mecanismos en el uso de medicamentos^{5,6,7,8}.

En las diferentes áreas médicas, se posee el potencial de lograr numerosos beneficios prácticos a los pacientes y se justifica el desarrollo de una gran iniciativa para obtener los recursos necesarios. Se requiere amplia inversión económica de los sectores públicos y privados, una reprogramación en la formación médica, y una reestructuración social para lograr un derecho a la protección a la salud, a través de contar con servicios de mayor calidad^{6,7,8}.

La implantación de una política de investigación traslacional en la atención de nuestra salud nacional es absolutamente obligada en el momento actual, y compromete la participación del Estado, Academias y Sociedades médicas nacionales, centros hospitalarios del sector salud, centros de educación e investigación biomédicos, industrias farmacéuticas biotecnológicas y profesionales médicos, así como a todos los agentes que intervienen en el mejoramiento tácito del nivel de atención médica^{6,7,8}.

Bibliografía Investigación Traslacional

1. Ahmed Ballo. Implant dentistry research guide basic, translational and clinical research. Nova Science Publishers, Inc. New York. 2012.
2. Medicina traslacional. (CODEIC), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Cd. Mx. 04510. México. Teléfono: 55-5622-6666, ext. 82300 2007-5057/© Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. 2018.
3. Clovis M, Faggion J. Department of Periodontology and Operative Dentistry, Faculty of Dentistry, University Hospital Munster, Germany. The (in)adequacy of translational research in dentistry. Eur J Oral Sci 2020; 128:103-109.
4. Cabo Salvador J. Ingeniería biomédica y Medicina traslacional: un futuro alternativo con los xenotrasplantes. Doctor en Medicina y Cirugía Cardiovascular, catedrático de Ingeniería Biomédica, miembro de la Comisión Nacional de la Especialidad en Cirugía Cardiovascular del Ministerio de Sanidad, miembro de Bioneca y de la academia de Ciencias de New York. Debate. Redacción médica. 9 de Marzo 2022.
5. Juan F. Granada JF. Translational research in the new era of percutaneous mitral valve intervention. Cardiovascular Research Foundation, Columbia University. Medical Center, Nueva York, NY, Estados Unidos REC Interv Cardiol. 2021; 3:1-2.
6. Hernández-Carrilloa F, Magda Campillo, Labranderoa M, Sánchez-Mendiola M. Investigación traslacional en ciencias de la salud: implicaciones educativas y Reto. Inv Ed Med. 2018. Vol. 7, nº28.
7. García Ruiz AJ, Gil de Miguel A, Honorato Pérez J. Foros de debate en investigación traslacional © GRUPO EDITORIAL ENTHEOS, S.L.U. San Sebastián de los Reyes. Madrid. 2012.
8. Valdespino-Gómez VM. La unidad de investigación traslacional como sustento de la medicina actual. Cir Cir. 2010; 78:195-200.

**“Estoy a favor de los Derechos de los Animales
tanto como de los Derechos Humanos.
Es la única manera de ser un humano completo”.**

*Abraham Lincoln
(Presidente de los Estados Unidos 1861-1865)*

3. OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL

El descubrimiento del profesor Brånemark del fenómeno de la Osteointegración en 1965 fue una importante contribución al conocimiento y en concreto excelente para la Implantología dental y la Traumatología. Observó que, en ocasiones, los tornillos de osteosíntesis quedaban muy pegados al hueso neoforado en el callo óseo. Desde entonces pensó que este fenómeno podría ser muy bien utilizado para la fijación de los implantes dentales que podrían soportar prótesis.

De todos es conocido el pasaje del Quijote en el que este le dice a Sancho *“Porque te hago saber, que la boca sin muelas es como molino sin piedra, y en mucho más se ha de estimar un diente que un diamante”.*

El implante dental para la Odontología ha supuesto una revolución comparable con el invento de Hongzhi del **primer cepillo de dientes** en China en 1498 y que fue producido industrialmente por William Addis en el siglo XVIII y reconocido en el **siglo XIX como el mejor invento del mundo.**

El rápido desarrollo del campo de nuevos biomateriales, diseños y técnicas ha llevado a una expansión en las indicaciones clínicas para esta modalidad de tratamiento a base de implantes dentales para restituir la ausencia o pérdida de dientes.

Los avances en biología molecular, bioquímica, biología celular, biología del desarrollo, fisiología de la cicatrización de heridas, ciencia e ingeniería

de materiales, y novedosas técnicas de laboratorio, así como de instrumentación clínica y de laboratorio, han proporcionado incentivos y oportunidades para crear un interés renovado y cada vez mayor en estudios detallados de los mecanismos de la osteointegración y de la biomecánica de las rehabilitaciones de dientes protésicos soportados por implantes.

La definición de osteointegración ha sido muy variada, para Brånemark era *“una conexión directa entre el hueso vivo y un implante endoóseo que soporta la carga y puede ser valorada a nivel microscópico”*^{1,2}.

La **American Academy of Implant Dentistry** en 1986 aceptó dos conceptos:

- *“Contacto establecido sin interposición de tejido óseo alguna entre el hueso remodelado normal y un implante que implica una transferencia y distribución sostenida de la carga desde el implante hacia y dentro del tejido óseo.”*
- *“La unión o conexión directa aparente del tejido óseo a un material aloplástico inerte sin tejido conectivo intermedio”.*

Mi apreciado Prof. Dr. D. Feliciano Salagaray Lafargue, Fundador de la **Sociedad Española de Implantes Dentales** (coetánea de la Americana y con ella la más antigua del mundo, creadas en 1959), mantenía que la osteointegración de los implantes dentales no podía definirse como tal ya que el metal no se integra o fusiona con el hueso, sino que deberíamos hablar de osteoadaptación u otro termino similar. Finalmente la comunidad científica internacional aceptó definitivamente el término de Osteointegración.

Las tareas y actividades de investigación en implantología son muy diversas y requieren mucha habilidad, conjuntos y antecedentes educativos y grupos de investigación transversales para planificar y ejecutar. La investigación en osteointegración y el uso de implantes se ha expandido de muchas maneras. Las investigaciones traslacionales tanto básicas como de animales al hombre y a las clínicas han creado una revolución inicialmente silenciosa y ahora brutal de la rehabilitación en odontología. Han contribuido al desarrollo de soluciones clínicas imposibles hace cincuenta años simplificando y mejorando los procedimientos quirúrgicos y los protocolos protésicos. **El uso rutinario de los implantes dentarios ha supuesto la aportación más importante en el manejo de las afecciones dentales en el siglo XX.**

En los últimos años, los desarrollos metodológicos han permitido una mejor comprensión de los mecanismos de integración de los implantes

dentales. Técnicas sofisticadas de material científico incluyen la fabricación con diversos metales o materiales con características microtopográficas y nanotopográficas, a medida, en implantes reales, nuevas técnicas de preparación que permiten la visualización y caracterización de las interfaces implante-hueso intactas a nivel atómico, y nuevos principios de fabricación dirigidos hacia la individualización y personalización de la próxima generación de implantes.

Las herramientas modernas de biología celular y molecular han contribuido significativamente a la comprensión de la regeneración de tejidos. Han surgido terapias que se dirigen a vías biológicas, con plaquetas, células madre y terapias con progenitores y factores de crecimiento. Para satisfacer la demanda de detección preclínica predictiva y métodos de monitorización clínica nos enfocamos mucho en el desarrollo de métodos no invasivos, herramientas que proporcionan información estructural y funcional sobre el rendimiento de los implantes.

En el punto de encuentro de las ciencias de la ingeniería, área emergente de la medicina regenerativa, y la disciplina clínica de la implantología dental, los pacientes y sus necesidades son el foco principal.

El área también atrae un interés considerable de la comunidad empresarial, ya que tiene una fuerte crecimiento en la producción de los implantes dental a nivel mundial.

Según el Dr. Alberto Sicilia, presidente de la Asociación Europea de Osteointegración se calcula que en España se colocan, según el Millenium Report (2022), unos 800.000 implantes por año. Se dice que en España, en concreto, en el País Vasco y en Corea son los lugares con mayor número de implantes por habitante del mundo. Nuestro país es uno de los 10 mas importantes científicamente en implantología y disponemos de clínicos de muy alto nivel. En el último Congreso de Especialistas en Implantología de Madrid, ICOI (International Congress of Oral Implantologists) 4º Simpósium en Octubre de 2022 participaron más de 6000 clínicos.

El proceso de osteointegración se caracteriza típicamente por la superposición de diferentes etapas incluidas la respuesta inflamatoria inicial, la formación ósea inicial, el anclaje y la remodelación ósea. Cada etapa se caracteriza por un conjunto específico de células y eventos moleculares. Los avances en biología molecular y bioquímica, biología celular, biología del desarrollo, fisiología de la cicatrización de heridas, ciencia e ingeniería de materiales, y las nuevas técnicas de laboratorio, han proporcionado incentivos y oportunidades para renovar el interés cada vez mayor en los

estudios detallados de los mecanismos de osteointegración. La osteointegración ha sido y sigue siendo un fenómeno sujeto a un gran debate e investigación.

Básicamente, se pueden distinguir dos respuestas del hueso a los materiales del implante. La primera implica la formación de un tejido conectivo o cápsula alrededor del implante, es decir, **fibrointegración** (fracaso). Mientras que en el segundo tipo de respuesta, el hueso está en contacto directo con la superficie del implante sin ningún tejido conectivo fibroso intermedio, es decir, **osteointegración** (éxito)^{1,2,3}.

En implantología se han utilizado diferentes materiales, metales, cerámicas y polímeros^{4,5,6}. Antes del advenimiento de la osteointegración, los implantes orales estaban poco documentados y las tasas de éxito que se mencionaban no hacían referencia a ningún criterio científico definido. Se utilizaron, sin informes clínicos ni científicos adecuados, diferentes diseños de implantes orales endoóseos, como láminas, tornillos, con forma de sacacorchos, etc. Algunos sistemas de implantes, como los huecos de ITI®, implantes subperiósticos y los implantes de Tübingen, han demostrado a corto plazo (5 años), un éxito aceptable. Sin embargo, a largo plazo, tras 10 años de seguimiento el resultado no ha sido tan bueno. Al mismo tiempo, el diseño del implante endoóseo de Brånemark ha demostró tasas aceptables de éxito a los 15 años.

Durante años el uso de implantes dentales era propio casi de “chamanes” o “brujos” y fue perseguido por sus malos resultados. De hecho la Sociedad Española de Implantes dentales fue denostada y maltratada al principio por sus propios compañeros dentistas, siendo expulsada del grupo de sociedades dentales españolas. Los escasos buenos resultados iniciales y la inexistencia de evidencia clínica frenó mucho su aplicación.

La llegada del titanio puro y sus aleaciones se han considerado el “gold standart” entre los biomateriales utilizados para implantes osteointegrados. El uso ventajoso del titanio se basa principalmente en una combinación favorable de propiedades de carga y biocompatibilidad, atribuidas a una fina capa pasiva de óxido superficial⁶. Cuando se colocan implantes de titanio en el hueso, se produce una conexión estructural y funcional entre el hueso y los implantes de titanio que soportan carga^{6,7}. Una unión real de este tipo en la interfase sería la deseable para una fijación estable e indefinida de los implantes, pero no se consigue. Por eso los primeros implantólogos, como el Dr. Feliciano Salagaray, insistían en que el termino osteointegración no se debía utilizar sino que debíamos denominar a este concepto osteoadaptación.

El concepto de osteointegración se ha definido aún más a diferentes niveles: clínicamente, anatómicamente, biomecánicamente, histológicamente y ultraestructuralmente^{7,8,9,10,11}.

Desde hace algunos años se reconoce que las superficies de los implantes desempeñan un papel importante en el proceso de formación ósea durante la osteointegración^{12,13,14}. Recientemente, la micro y nanotecnología de ingeniería de superficies ha avanzado rápidamente en odontología de implantes. Estos avances en la superficie y las tecnologías de modificación han dado como resultado propiedades superficiales más complejas en escalas micro y nanométricas^{14,15}.

Además, se ha señalado claramente que la modificación intencional de una o más de las propiedades de la superficie darán lugar a cambios en otras características de esta, incluyendo morfología, química, estructura cristalina, física y mecánica. Por lo tanto es importante identificar las propiedades específicas de la superficie que conducen a una respuesta biológica favorable.

La estabilidad primaria del implante se considera un **factor crítico** cuando se trata de obtener osteointegración exitosa. La **estabilidad primaria** (mecánica) debe ser suficiente para permitir que el implante pueda resistir los micromovimientos hasta que se obtenga suficiente **estabilidad secundaria** (biológica)¹⁶. Se ha afirmado que la modificación de la superficie acelera el proceso de osteointegración y mejora la estabilidad del implante en el sitio del hueso receptor^{17,18}.

Recientemente, los nuevos avances en las tecnologías de investigación han permitido analizar la interfase entre los tejidos vivos y la superficie del implante a nivel celular y molecular^{14,15,16}.

Además, las nuevas generaciones de implantes osteointegrados pueden incluir la adición de componentes biológicos activos y/o tipos de células específicas para mejorar la respuesta de curación del tejido, particularmente en situaciones clínicas comprometidas y en conjunto con altas demandas de carga. En última instancia, la aceptación de estos conceptos puede crear nuevas oportunidades para aplicaciones osteointegradas en otros campos como la Ortopedia.

Si estudiamos la secuencia de la interacción molecular, los eventos celulares y el patrón general del proceso de osteointegración, observado en modelos animales de experimentación después de la colocación del implante, vemos que el proceso de osteointegración se caracteriza típica-

mente por la superposición de diferentes etapas, incluyendo la respuesta inflamatoria inicial, la formación ósea inicial, el anclaje óseo y la remodelación ósea.

Hemostasia

Tras la osteotomía, se producen de forma inmediata múltiples eventos. La cicatrización de heridas periimplantarias comienza con la extravasación (sangrado), de modo que la sangre es el primer tejido que entra en contacto con la superficie del implante tras su colocación. Este contacto implica una serie de procesos inmediatos y tempranos que incluyen la adsorción de proteínas y la coagulación. Los eritrocitos, los trombocitos y los leucocitos son los primeros participantes celulares en el interfase produciendo una densa red de fibrina, lo que da como resultado la producción de una matriz provisional^{18,19,20}.

La curación de una lesión ósea requiere la entrada continua de varios tipos de células para cada proceso continuo. La liberación local de mediadores inflamatorios, como los químicos liberados de tejido lesionado (p.ej. prostaglandinas), productos de coagulación y complemento (p.ej. C5a) y productos de la fibrinólisis, inician la cascada que produce los eventos inflamatorios tempranos.

Estos eventos implican la producción y liberación de citoquinas primarias de fase aguda (como TNF- α , IL1 β e IL-6). Al activar sus células diana, estas citoquinas generan una segunda ola de citoquinas, incluidos los miembros de la familia de las quimiocinas. La unión de las quimiocinas a sus receptores específicos comienza un proceso biológico complejo, la quimiotaxis²⁰.

Posteriormente ocurre el reclutamiento de células en la interfase de cicatrización. Las células se adhieren a la superficie del implante a través de receptores de superficie específicos, principalmente de la familia de las integrinas. Las integrinas son heterodiméricas, receptores que median la unión célula-célula y célula-matriz extracelular (MEC) y que juegan un papel importante en el control de la forma, movilidad celular y regulación del ciclo celular.

En relación con la lesión ósea, los estudios sugieren que los osteoblastos se eliminan de la lesión a través de la apoptosis coordinada durante la cicatrización ósea y que la IL-1 β puede tener un papel en la mediación de la aparición y desaparición de los osteoblastos.

Etapa de formación ósea

Bajo el control de factores de transcripción y crecimiento específicos, las células madre mesenquimales se diferencian hacia un linaje osteogénico durante una serie de etapas de desarrollo, comenzando desde el compromiso con los osteoprogenitores, pasando por los preosteoblastos y los osteoblastos y finalmente osteocitos o células de revestimiento. El origen exacto de los osteoprogenitores implicados en el proceso de osteointegración no se conoce, siendo posible que migren de la capa endóstica osteogénica del sitio de la osteotomía, desde nichos especiales dentro del hueso, de la médula y/o de la sangre extravasada. Una amplia gama de citoquinas y los factores de crecimiento controlan la diferenciación de osteoprogenitores a preosteoblastos y osteoblastos^{20,21}.

A medida que continúa la cicatrización, los implantes establecen la osteointegración estructural. Gran parte de la superficie del implante está en estrecho contacto con el hueso lamelar maduro pero en algunas áreas del implante todavía interactúan con los espacios de la médula, con células y vasos sanguíneos delimitados por el nuevo hueso por un lado y la superficie de titanio por el otro.

Durante el curso de la formación ósea, las células formadoras de hueso metabólicamente activas requieren de manera esencial del suministro de sangre y la angiogénesis.

Etapa de remodelación ósea

La remodelación del hueso alrededor de un implante dental continúa durante toda la vida del implante. Sigue mecanismos similares de modelado y remodelación de la adaptación ósea durante el crecimiento esquelético, desarrollo y respuesta a estímulos fisiológicos y está compuesto de dos actividades fisiológicas consecutivas e interrelacionadas, la resorción y la formación ósea^{19,20,21}.

La remodelación y sustitución del hueso reticular por hueso lamelar se produce en una etapa tardía.

La etapa de formación de hueso reticular durante la curación del hueso alrededor del implante dental produce un entretejido que se forma rápidamente y consta de fibras de colágeno empaquetadas, de tamaño variable, en una alineación espacial aleatoria. Por el contrario, la formación de hueso lamelar es más lenta y las fibras de colágeno se organizan en forma-

ciones más gruesas, haces, rientadas en el plano de la lámina con osteocitos dispuestos regularmente. Esta estructura hace que el hueso lamelar sea mecánicamente más fuerte que el hueso tejido. En última instancia, una capa de hueso lamelar maduro cerca de la superficie del implante se vuelve más gruesa que la observada en la etapa inicial^{22,23}. La médula ósea llena los espacios entre las trabéculas óseas. Las lagunas osteocíticas en esta etapa parecen más pequeñas que las observadas en el hueso temprano y se pueden observar algunos osteocitos en la interfase hueso-implante. Los osteoclastos, que son responsables de la reabsorción, derivan de un origen hematopoyético y están principalmente involucrados en la resorción ósea. Las citoquinas son cruciales para el proceso de osteoclastogénesis y desarrollo de osteoclastos. Varias investigaciones han demostrado que la osteoclastogénesis depende, críticamente, del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el receptor activador del factor nuclear-ligando kappaB (RANKL). El M-CSF se cree que es fundamental para la proliferación de los precursores de osteoclastos, mientras que RANKL parece controlar directamente el proceso de diferenciación al unirse al activador del receptor de factor nuclear- κ B (RANK) expresado en la superficie de precursores de osteoclastos^{22,23,24}. La unión de M-CSF y RANKL a los receptores de M-CSF y RANK respectivamente inicia una cascada intracelular y estimulan una serie de eventos dentro de la célula, que conducen finalmente al desarrollo de osteoclastos maduros^{25,26}.

Además de M-CSF y RANKL, citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y un miembro de la familia de receptores de TN, la osteoprotegerina (OPG) aparece en la resorción ósea, lo que facilita que se recluten precursores de osteoclastos y que posteriormente se diferencien en el sitio de la posible resorción ósea. No está claro cómo son los sitios específicos elegidos para la reabsorción y cómo comienzan los primeros pasos de la reabsorción. En la maduración, los osteoclastos expresan predominantemente integrinas $\alpha\beta$ 3, que reconocen secuencias específicas de algunas proteínas óseas expuestas como OPN y BSP. La unión de las integrinas forma una zona herméticamente sellada bajo la cual se produce la reabsorción ósea. Actúan creando un microcompartimento altamente ácido en el que la disolución del hueso tiene lugar en la fase mineral, seguida de la degradación enzimática de los componentes orgánicos por proteasas lisosomales como la catepsina K (CATK). La reabsorción ósea es seguida por formación ósea, a medida que los osteoclastos abandonan los pozos de reabsorción. Las señales que llevan al reclutamiento y la diferenciación de células osteogénicas, para la posterior formación de hueso, no están claras. Además, hay efectos directos por los osteoclastos en las células osteoblásticas, mediante la secreción de factores de crecimiento, como TGF- β 1 y IGF-I, o por contacto célula-célula^{27,28,29}.

Se ha descuidado la importancia de los osteoclastos y la remodelación ósea en los implantes, considerados como procesos de la etapa tardía de la cicatrización ósea en implantes de titanio. Sin embargo, los estudios morfológicos in vivo han revelado que la remodelación ósea es un componente temprano integral después de la implantación, independientemente de las propiedades de la superficie del implante^{30,31}.

Además, una mejor comprensión de los perfiles de expresión de los genes y la identificación de moléculas biológicas significativas relacionadas con las distintas fases de la curación nos ha permitido avanzar en gran medida en nuestro conocimiento sobre los mecanismos de osteointegración y mejorar las perspectivas de futuro.

Bibliografía Osteointegración e implantología

1. Weiss CM. Tissue integration of dental endosseous implants: description and comparative analysis of the fibro-osseous integration and osseous integration systems. *J. Oral Implantol.* 1986; 12:169-214.
2. Branemark PI. Introduction to osseointegration, in tissue integrated prostheses, *Osseointegration in Clinical Dentistry*, Branemark PI, Zarb GA., and TA. (Editors), Quintessence, Chicago. 1985.
3. Linder L. Osseointegration of metallic implants. I. Light microscopy in the rabbit. *Acta Orthop. Scand.* 1989; 60:129-34.
4. Peterson L, McKinney C, Pennel B, Klawitter J, Weinstein A. Clinical, radiographical, and histological evaluation of porous rooted cobalt-chromium alloy dental implants. *J. Dent. Res.* 1980; 59:99.
5. Klawitter J, Weinstein AM, Cooke FW, Peterson LJ, Pennel BM, McKinney RV. An evaluation of porous alumina ceramic dental implants. *J. Dent. Res.* 1977; 56:1768.
6. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P, editors. *Titanium in Medicine*. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer, 2001.
7. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* 1977; 16:1-132.
8. Adell R, Lekholm U, Rockier B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.* 1981; 10:387-416.
9. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J. Pros. Dent.*, 50, 399, 1983.
10. Isa ZM, Hobkirk JA. Dental Implants: Biomaterial, Biomechanical And Biological Considerations. *Annals of Dentistry.* 2000;7:27-35.

11. Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U, Lundström I. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthop. Scand.* 1983; 54:45-52.
12. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J. Prosthet. Dent.* 2000; 84:522-34.
13. Stanford CM, Keller JC. The Concept of Osseointegration and Bone Matrix Expression. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1991; 2:83-101.
14. Omar O. Mechanisms of Osseointegration: Experimental Studies on Early Cellular and Molecular Events in vivo (Doctoral thesis). Göteborg: University of Gothenburg. 2010.
15. Cooper LF, Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part 2: in vitro studies. *J. Oral Maxillofac. Implants.* 1998; 13:163-74.
16. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille JH. Timing of loading and effect of micro-motion on bone-implant interface: a review of experimental literature. *J. Biomed. Mat. Res.* 1998; 43:192-203.
17. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clinical oral implants research.* 2009; 20:172-84.
18. Koh JW, Yang JH, Han JS, Lee JB, Kim SH. Biomechanical evaluation of dental implants with different surfaces: Removal torque and resonance frequency analysis in rabbits. *J. Adv. Prosthodont.* 2009; 1:107-12.
19. Hayashi H, Nakahama K, Sato T, Tuchiya T, Asakawa Y, Maemura T, et al. The role of Mac-1 (CD11b/CD18) in osteoclast differentiation induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *FEBS Lett.* 2008; 582:3243-8.
20. Bu R, Borysenko CW, Li Y, Cao L, Sabokbar A, Blair HC. Expression and function of TNF-family proteins and receptors in human osteoblasts. *Bone* 2003; 33:760-70.
21. Olmedo ML, Landry PS, Sadasivan KK, Albright JA, Meek WD, Routh R, et al. Regulation of osteoblast levels during bone healing. *J. Orthop. Trauma* 1999; 13:356-62.
22. Gordeladze JO, Reseland JE, Duroux-Richard I, Apparailly F, Jørgensen C. From stem cells to bone: phenotype acquisition, stabilization, and tissue engineering in animal models. *ILAR J.* 2009; 51:42-61.
23. Lian JB, Stein GS, Stein JL, van Wijnen AJ. Osteocalcin gene promoter: unlocking the secrets for regulation of osteoblast growth and differentiation. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1998; 30-31:62-72.
24. Nygren H, Tengvall P, Lundström I. The initial reactions of TiO₂ with blood. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 34, 487-492.
25. Uusitalo H, Hiltunen A, Söderström M, Aro HT, Vuorio E. Expression of cathepsins B, H, K, L, and S and matrix metalloproteinases 9 and 13 during

- chondrocyte hypertrophy and endochondral ossification in mouse fracture callus. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 67:382-90.
26. Nagashima M, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Tanaka M, Nakamura T. Bisphosphonate (YM529) delays the repair of cortical bone defect after drill-hole injury by reducing terminal differentiation of osteoblasts in the mouse femur. *Bone* 2005; 36:502-11.
 27. Granero-Molto F, Weis JA, Miga MI, Landis B, Myers TJ, O'Rear L, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells* 2009; 27:1887-98.
 28. Sinha RK, Tuan RS. Regulation of human osteoblast integrin expression by orthopedic implant materials. *Bone* 1996;18:451-7.
 29. Brugge PJ, Torensma R, De Ruijter JE, Figdor CG, Jansen JA. Modulation of integrin expression on rat bone marrow cells by substrates with different surface characteristics. *Tissue Eng.* 2002; 8:615-26.
 30. Brånemark R, Öhrnell LO, Nilsson P, Thomsen P. Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. *Biomaterials.* 1997; 18:969-78.
 31. Raghavendra S, Jayesh and V. Dhinakarsamy “Osseointegration” *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7: 226-229.

“Las atrocidades no son menos atroces cuando ocurren en laboratorios y son llamadas investigación médica”

*George Bernard Shaw
(escritor de teatro, Nobel 1925).*

4. INVESTIGACIÓN LABORATORIAL EN OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL

Técnicas y Métodos para caracterizar la superficie del implante

La topografía de la superficie del implante se ha identificado durante mucho tiempo como un parámetro crucial para el éxito de la osteointegración de los implantes orales. Ocurrió un gran cambio durante la década de 1990, cuando la gran mayoría de las empresas abandonaron las superficies torneadas, lisas y mínimamente rugosas en favor de superficies moderadamente rugosas.

Se han utilizado varias técnicas de mecanizado para aumentar la rugosidad que se logra con un proceso de torneado. Un obstáculo inicial fue la descripción topográfica de superficies; la microscopía electrónica de barrido (SEM) era a menudo utilizada para descripción de las superficies, pero esta técnica no proporcionaba datos cuantitativos, por lo que en muchos casos, era difícil saber en qué se diferenciaba una superficie de otra. Los métodos ópticos se desarrollaron a fines de la década de los 80 y fue posible evaluar la parte roscada más relevante de los implantes para la osteointegración.

Existen pautas generales sobre cómo medir las superficies de los implantes y un conjunto de medidas cuantitativas. Después de una extensa investigación, se han recomendado parámetros para la evaluación de la topografía; sin embargo, las superficies de los implantes actuales suelen ser geométri-

camente complejas e incluyen partículas nanométricas, porosidad, recubrimientos y patrones deterministas, lo que aumenta la demanda de nuevas técnicas de medición y métodos de evaluación^{1,2,3}.

Las solicitudes de terapia de implantes para pacientes comprometidos son constantemente crecientes. Las nuevas tecnologías de materiales, de mecanizado y de revestimiento han ofrecido formas de atacar algunos de los problemas en estos pacientes. Las estructuras nanométricas en la superficie de un implante pueden tener un importante papel a jugar en el proceso de curación temprano alrededor de un implante debido a su supuesta capacidad de actuar como sitios de adhesión para las proteínas necesarias, ejemplificado por la reciente introducción de un recubrimiento que consta de partículas de CaP de aproximadamente 20 nm de tamaño. El objetivo de la nanotecnología en terapia de implantes es lograr una osteointegración más rápida y firme, aumentando así las posibilidades de un resultado exitoso cuando los pacientes comprometidos con mala calidad y cantidad ósea son tratados con implantes^{4,5}.

La topografía de la superficie del implante es suave en la parte que penetra en el tejido blando. Aunque se basa únicamente en hallazgos empíricos, la rugosidad de los pilares para implantes se ha mantenido prácticamente sin cambios hasta el día de hoy. Sin embargo, las partículas nanométricas pueden también ser de importancia sustancial para la adherencia de los tejidos blandos y pueden reducir el riesgo de infección que conduce a una reabsorción ósea severa. Para controlar el desarrollo de nuevos implantes y de técnicas apropiadas para la evaluación topográfica es imprescindible comprender completamente los mecanismos biológicos.

Diseño de implantes y variación de superficie en el nivel micrométrico

Hoy en día, la mayoría de los implantes comerciales tienen un diseño en forma de **tornillo**. La introducción de rosca se hizo con el fin de lograr una mejor distribución de tensiones y un mejor mantenimiento de la altura del hueso marginal; hoy muchas empresas de implantes han implementado este diseño en sus implantes basado en el apoyo de estudios comparativos de Lee et al. y DeBruyn y Collert.

Aunque la gran mayoría de los implantes orales se fabrican con un diseño en forma de tornillo, la apariencia de las roscas puede ser diferente: en espiral, en contrafuerte, en V, en marcha atrás contrafuerte, en ranura vertical, son solo algunos ejemplos de diferentes diseños de roscas que se encuentran en los implantes orales.

El método de mecanizado para la mayoría de los implantes es un proceso de torneado y/o fresado. Para aumentar la rugosidad en el rango micrométrico, es necesario un mecanizado adicional^{5,6}. Las técnicas comunes son las siguientes:

Mayor rugosidad por eliminación de material

Bombardeo

Se bombardean las muestras del metal con partículas abrasivas de varios tamaños y materiales; las huellas se crean en la superficie. La rugosidad creada dependerá del tamaño, dureza del material, la presión y la distancia entre la muestra y la pieza de trabajo. Cada tipo de partículas tendrá una composición química.

La topografía de la superficie de granallado se caracteriza normalmente por una textura isotrópica conseguida por los parámetros utilizados con amplitudes de altura y longitudes de onda laterales determinadas por el tamaño de partícula y el proceso^{4,5,6}.

Oxidación

La oxidación anódica^{7,8,9} se realiza con la muestra de titanio colocada como ánodo. La rugosidad dependerá de los electrolitos seleccionados, la corriente y el voltaje. La química de la composición puede verse alterada dependiendo del contenido de los electrolitos.

La topografía de la superficie oxidada anódicamente se caracteriza por una textura porosa de “cráter” con una distribución isotrópica de varios diámetros de cráteres circulares a varias alturas, dependiendo de la forma de la capa de óxido de Ti de espesor inferiores a una micra. La fina capa de óxido se coloca en la superficie del implante mecanizado subyacente, y la combinación de capa de óxido y el premeconizado determinan las amplitudes de la altura de la junta y las longitudes de las ondas laterales.

Chorroado y grabado

Una combinación de bombardeo con arena (chorroado o arenado) y grabado ácido se ha vuelto bastante común^{9,10,11,12,13}. Las técnicas darán como resultado una superficie moderadamente rugosa (basadas en la textura del

granallado) con ciertas longitudes de onda y componentes de alta frecuencia superpuestos (este último principalmente como resultado del proceso de grabado).

El grabado de una superficie chorreada dará como resultado una desviación de altura ligeramente menor debido a la eliminación (química) de picos muy agudos y diminutos.

Mayor rugosidad al agregar material

Se ha utilizado la pulverización de plasma de titanio (TPS) y el recubrimiento de hidroxiapatita (HA) para aumentar la rugosidad y alterar la química del implante. Ambas técnicas añaden material a la superficie, pero ninguno de ellos se usa comúnmente hoy en día^{12,13}.

Técnicas nanométricas

Capas nanométricas

En algunos implantes disponibles comercialmente se encuentran actualmente capas muy finas o más bien gotitas de fosfato cálcico (CaP), hidroxiapatita (HA) u óxido de titanio (TiO₂) sobre la superficie del implante.

El objetivo de una alteración de la topografía de la superficie a nivel nanométrico es mejorar la formación de hueso a través de la química creando sitios de adhesión para proteínas que cubrirán rápidamente la superficie del implante después de la inserción. La topografía de la superficie recubierta nanométricamente se caracteriza por una estructura que consta de “gotas” de paredes empinadas distribuidas sobre la superficie en un patrón más o menos regular^{14,15,16}.

Incorporación de iones

El calcio, el magnesio y el fluoruro son ejemplos de iones que en estudios experimentales han demostrado un efecto positivo en la cicatrización ósea. Estas modificaciones químicas alteran también la topografía^{17,18,19,20}.

Hidrofilia

Se ha sugerido aumentar la humectabilidad limpiando el implante bajo protección de nitrógeno para favorecer en la formación de hueso.

Metrología de última generación

La tarea de la metrología de superficies en el campo de la caracterización de materiales biomédicos es exigente, ya que los ambientes físicos y químicos son más complejos que en el ámbito de los materiales convencionales. El rango dimensional de la escala de la textura superficial y las mediciones topográficas son desde moléculas de proteínas (nanométricas) a células (micrométricas), siendo los parámetros críticos el tamaño, la forma, la distribución de las características (que pueden ser únicas, huecos o picos, o continuos, como crestas y surcos) y si son aleatorios o periódicos.

El desarrollo de instrumentación de metrología para la topografía de superficies ha sido extenso, especialmente para instrumentaciones de sonda de exploración y ópticas sin contacto. La multiescala característica de las superficies de los implantes destaca la importancia de la selección de instrumentación que cubre las escalas verticales y horizontales apropiadas^{17,18}.

Métodos de creación de perfiles de contacto

Los instrumentos son bien conocidos. Las ventajas de los métodos de perfilado de contactos son su robustez y su gran experiencia como técnica estándar por su uso durante muchas décadas en la industria mecánica. Además, se describen varios estándares para adaptarse al modo de contacto.

Las desventajas incluyen el riesgo de deformación de la superficie debido a la presión de la punta de contacto como resultado de la fuerza de medición estandarizada (ISO 3274) de 0,75 nm, el limitado acceso del palpador a muestras pequeñas debido al ángulo del palpador de 60° o 90° y a la resolución limitada de detalles más finos debido al radio de 2-10 µm. Otra limitación es la velocidad de medición, que para la mayoría de los instrumentos de contacto está entre 0,3 y 1 mm/s.

Los instrumentos de contacto tienen un gran rango dinámico de nm a varios mm, es decir, donde el rango y la resolución de las medidas de altura vertical permite que la información de la textura sea medida simultáneamente con la forma. Se puede evaluar perfiles a escala milimétrica de las huellas de los implantes dentales si la forma del palpador no limita el acceso debido a las pendientes de los flancos de la rosca y/o fondos de hilo estrecho.

Métodos ópticos sin contacto

Se han utilizado, durante muchos años, ondas de luz de diferentes longitudes que interactúan con las superficies para la medición de implantes dentales. La principal ventaja con las técnicas ópticas son las mediciones sin contacto junto con la disminución del tiempo de la medición en comparación con los métodos de perfilado de contactos. Existen multitud de técnicas ópticas.

Las ventajas son la velocidad de operación, la ausencia de daños en la superficie y la alta resolución lateral (en comparación con los lápices ópticos mecánicos tradicionales); factores muy importantes a la hora de elegir la tecnología de sondeo óptima.

La interferometría ha demostrado ser una técnica adecuada para la gran mayoría de los Implantes. La de cambio de fase (PSI) se basa en la luz de una sola longitud de onda que ilumina una superficie a través de un objetivo de “interferómetro” que consta de lentes de enfoque y lentes semitransparentes, divisor de haz donde un frente de onda se refleja en la superficie a medir y el otro reflejado en una superficie de referencia. La principal limitación de la técnica es que en las superficies con distancias de pico a valle mayores no se detectará más de la mitad de la longitud de onda de la luz utilizada (típicamente alrededor de 500 nm). Las principales ventajas de la tecnología PSI son la resolución vertical subnanométrica y la rápida medición de las repeticiones.

Interferometría de barrido de coherencia (CSI), o interferometría de barrido de luz blanca o barrido vertical, es una forma de superar las deficiencias de la PSI mediante el uso de una baja coherencia de iluminación de luz blanca de banda ancha y para cada píxel individual, para determinar la fase (intensidad) mientras que el actuador piezoeléctrico vertical escanea las franjas de interferencia a través de la distancia total pico-valle de la superficie^{1,21,22,23,24}.

Instrumentos confocales

La resolución lateral en un microscopio de luz convencional se puede aumentar utilizando “agujeros de alfiler”. El escaneo de enfoque vertical da como resultado un máximo de intensidad cuando la imagen del agujero de alfiler está enfocada y por lo tanto habilitar la coordenada de altura del escaneo de enfoque vertical y establecer la coordenada de altura de la imagen individual del agujero de alfiler. Al escanear la superficie usando dis-

cos giratorios con varios agujeros de alfiler perforados debajo del detector, las coordenadas de altura del “agujero de alfiler” individual enfocado construyen un mapeo 3D en coordenadas x, y, z, de la superficie. La resolución vertical puede ser de unos pocos nanómetros, y horizontalmente, la resolución es similar a otros instrumentos ópticos en el rango de 0,3 μm a 2 μm .

Microscopía electrónica de barrido

Los datos tridimensionales se pueden medir en el microscopio electrónico de barrido (SEM), por ejemplo, usando imágenes de la superficie tomadas en diferentes ángulos o /y descompuestas en 3D.

La caracterización de la superficie del implante es fundamental para comprender las funciones exactas de propiedades de la superficie del implante en los fenómenos de osteointegración y para el posterior desarrollo de implantes inteligentes.

Los métodos incluyen microscopía electrónica de barrido (SEM), rayos X de dispersión de energía espectroscopia (EDS o EDX), espectroscopia de electrones Auger (AES) y rayos X espectroscopia de fotoelectrones (XPS).

Los métodos de caracterización se ejemplifican mediante el análisis de titanio clínicamente disponible en implantes dentales, incluidos Tioblast[®], Osseotite[®] Osseospeed[®], SLA[®], SLActive[®], TiUnite[®], Ospol[®] e Implant M[®], lo que da como resultado una variedad de propiedades de superficie debido a las diferencias de las técnicas de ingeniería de superficies utilizadas en las aplicaciones de cada implante.

Las innovaciones actuales en química de superficies combinadas con nuevas tendencias para aplicar la nanotecnología a la superficie de los implantes dentales de titanio exigen mayores detalles que caracterizan la superficie del implante. Una mala caracterización puede dar lugar a percepciones engañosas sobre las funciones de las propiedades de la superficie en el rendimiento del implante. Otra razón de gran importancia para entender las propiedades de la superficie y sus métodos de caracterización es que los hallazgos muestran que el control sobre la calidad de la superficie puede hacer una distinción entre los roles de la química de la superficie y topografía que difiere para las diferentes etapas de curación ósea. Por lo tanto, podemos validar al menos los mecanismos subyacentes de la osteointegración, es decir, la unión bioquímica y/o la integración mecánica en la interfase implante/hueso²⁵.

Uso de Fluido Corporal Simulado (SBF) para predecir in vivo bioactividad ósea de un material.

Hay ciertos tipos de materiales cerámicos que pueden adherirse firmemente al hueso vivo, y estos se denominan bioactivos cerámica². Sin embargo, no pueden utilizarse como implantes dentales debido a su bajo nivel de resistencia a la fractura. Si fuera posible identificar in vitro qué materiales pueden unirse al hueso de seres vivos y, por lo tanto, son adecuados como implantes dentales, sería de gran ayuda en el descubrimiento de tales materiales^{26,27,28}.

En 1972, Hench et al. encontraron que ciertos vidrios en el sistema Na₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅ se unían espontáneamente al hueso vivo sin la formación de tejido fibroso circundante y los llamó colectivamente “biovidrio”. Posteriormente, aparecieron varios tipos de cerámica, como hidroxiapatita sinterizada, fosfato de β-tricálcico sinterizado (β-TCP), apatito/β-TCP, cerámica bifásica y vitrocerámica A-W que contiene apatito cristalino y wollastonita que también se ha demostrado que se une al hueso vivo. Estas cerámicas son de uso clínico y tienen un papel importante como sustitutos óseos.

La mayoría de estos materiales forman una capa de apatita similar a un hueso en la superficie del material igual a la del plasma sanguíneo humano⁹. Esto indica que la bioactividad de unión ósea se puede predecir en un material a partir de la formación de apatita en la superficie de SBF. Sobre la base de estos hallazgos, se han examinado las capacidades de unión ósea de varios tipos de materiales utilizando SBF antes de los experimentos con animales por parte de muchos investigadores. Después de algunas modificaciones, el SBF²⁹ se estandarizó como una solución para la evaluación in vitro de la capacidad de formación de apatita sobre el material del implante por la Organización Internacional de Normalización en 2007.

La osteointegración es un fenómeno clínico bien descrito con un éxito muy alto. Sin embargo, el desarrollo de la interfase hueso-implante ocurre por un proceso de intervención celular que implica el desarrollo de un coágulo de sangre con plaquetas activación, interacción de monocitos del coágulo y reclutamiento temprano y adhesión de células madre mesenquimales y osteoprogenitoras. El mantenimiento de esta interfase, bien descrito a nivel celular y molecular se atribuye al osteoblasto, interacciones osteoclasticas que reflejan el ambiente biológico y al factor mecánico del implante endoóseo. Se han adquirido conocimientos adicionales mediante la adopción de mejores modelos de cultivo celular de osteogénesis y osteoinducción, a través de la consideración de otros tipos de células involu-

cradas en la osteointegración, y por un mayor detallado análisis del comportamiento celular en función de una superficie de implante modificada. El objetivo de esto es considerar qué modelos de cultivo celular se han utilizado para investigar el proceso de la osteointegración y proporcione más información sobre cómo ocurre este proceso a nivel celular/molecular^{30,31}.

La fijación de un implante aloplástico análogo de la raíz en el hueso alveolar se asocia con la representación histológica de una aposición directa del hueso en la superficie del implante endoóseo. La calidad de la relación tisular con la superficie aloplástica requiere un contacto mínimo entre el hueso y el implante y el mantenimiento un volumen óseo vital durante la vida útil del implante. El mantenimiento de esta interfase, aunque menos descrito a nivel celular y molecular se atribuye a las interacciones osteoblastos / osteoclastos que reflejan la biología regional y el entorno mecánico del implante endoóseo. Para conocer con precisión cómo responde el tejido a los materiales aloplásticos a nivel celular necesitamos métodos clínicos, radiográficos, histológicos, celulares y moleculares.

Se han utilizado diferentes tipos de células y modelos para evaluar el proceso de osteointegración. Esto se abordó en una revisión exhaustiva hace más de una década^{32,33,34}.

La adopción de modelos mejorados de cultivo celular de osteogénesis y osteoinducción, a través de la consideración adicional de otros tipos de células involucrados en la osteointegración, y por un análisis más detallado del comportamiento celular en función de una superficie interfásial aloplástica modelada proporcionaron conocimientos adicionales importantes.

Los estudios clínicos controlados aleatorios se recomiendan enfáticamente como la opción óptima en el estudio de las prótesis sobre implantes para evaluar el rendimiento de los biomateriales y los aspectos del diseño de implantes dentales y de los componentes protésicos.

Deben utilizarse como herramientas preliminares de investigación estudios in vitro bien diseñados que asocien modelos virtuales mediante análisis de elementos finitos (FEA) y pruebas mecánicas de laboratorio apropiadas para reducir el número de estudios clínicos necesarios a fin de caracterizar completamente el desarrollo de un sistema restaurador de implantes determinado.

El comportamiento biomecánico de todos los componentes utilizados en prótesis sobre implantes representa un factor importante para determinar la esperanza de vida de la restauración^{35,36,37}.

Idealmente, las pruebas in vitro deben diseñarse de tal manera que no solo respondan a una pregunta específica, sino que también permitan una generalización de los resultados que contribuyan al descubrimiento de leyes o reglas relacionadas con la fatiga de los materiales. Sin embargo, en la práctica esto es muy difícil de lograr³⁸.

Siempre hay factores desconocidos e incontrolables que producen información dispersa, aun considerando que los especímenes ensayados son idénticos. Sin embargo, aun presentando algunas limitaciones para la extrapolación clínica, los métodos in vitro tales como simulaciones por computadora y las pruebas mecánicas proporcionan información aplicable sobre el rendimiento mecánico de la prótesis implantosoportada por ensamblajes, especialmente cuando se aplica la asociación de métodos³⁹.

Bibliografía investigación laboratorial en Osteointegración e Implantología

1. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral Implant Surfaces. Part 1. A review focusing on topographical and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int. J. Prosthodont.* 2004; 17:536-43.
2. Wennerberg A. On surface roughness and implant incorporation. Thesis Göteborg University: 1996; pp 1-125. 2009; 45:17-26.
3. Weckenmann A, Estler T, Peggs G, McMurtry D. Probing systems indimensional metrology. *Annals CIRP*, 2004; 53:657-84.
4. R. Leach. *Fundamental Principles of Engineering Nanometrology*. William Andrew Applied Science Publishers, Elsevier, Oxford. ISBN 2010; 978-0-08-096454-6.
5. Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested Guidelines for the Topographic Evaluation of Implant Surfaces. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2000; 15:331-44.
6. Ziegler C. Surface microscopies. In: *Surfaces and Interfaces for Biomaterials*. Vadgama P (ed) Woodhead Publishing. 2005; 200-24.
7. Rosén B-G, Garnier J. Uncertainties and optimized sampling in surface roughness characterisation. *Proc. 12th international conference on metrology and properties of engineering surfaces*; Rzeszów, Poland, July 2009, *Wear Magazine*. 2010
8. Sul YT, Johansson C, Byon E, Albrektsson T. The bone response of oxidized bioactive and non-bioactive titanium implants. *Biomaterials*. 2005; 26:6720-30.
9. Sul YT, Johansson C, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium, TiUnite, and Osseotite implant surfaces. *Int. J. Prosthodont.* 2006; 19:319-28.

10. Zitter H, Plenk HJ. The electrochemical behaviour of metallic implant materials as indicator of their biocompatibility. *J. Biomed. Mater. Res.* 1987; 21:881-96.
11. Jackson JD, Boyd WK. Stress corrosion cracking in titanium and alloys. In: Jaffee RI, Promisel NE, editors. *The science, technology and application of titanium. Proceedings of an International Conference.* Oxford: Pergamon Press, 1968.
12. Tengvall P, Lundström I. Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial. *Clin. Mater.* 1992; 9:115-34.
13. Sul, Y.T., Johansson, C.B., Petronis, S., Krozer, A., Jeong, Y., Wennerberg, A. and Albrektsson, T. Characteristics of the surface oxides on turned and electrochemically oxidized pure titanium implants up to dielectric breakdown: the oxide thickness, micropore configurations, surface roughness, crystal structure and chemical composition. *Biomaterials* 23; 2002: 491-501.
14. Hacking SA, Tanzer M, Harvey EJ, Krygier JJ, Bobyn JD. Relative contributions of chemistry and topography to the osseointegration of hydroxyapatite coatings. *Clin. Orthopaed Relat. Res.* 2002; 405:24-38.
15. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NRF, Cardaropoli G, Thompson VP, Lemons JE. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 88:579-96.
16. Kokubo T. *Bioceramics and their clinical applications*, Woodhead Pub. Cambridge, England, 2008.
17. Legeros RZ, Lin S, Rohanizadeh R, Mijares D, Legeros JP. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2003; 14:201-9.
18. Fenner M, Vairaktaris E, Stockmann P, Schlegel K, Neukam F, Nkenke E. Influence of residual alveolar bone height on implant stability in the maxilla: an experimental animal study. *Clin. Oral Implants Res.* 2009b; 20:751-5.
19. Kokubo T. Design of bioactive bone substitutes based on biomineralization process. *Mater. Sci. Engin. C.* 2005; 25:97-104.
20. Kokubo T, Pattanayak DK, Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Kawai T, Takemoto M, Fujibayashi S, Nakamura T. Positively charged bioactive Ti metal prepared by simple chemical and heat treatments. *J. R. Soc. Interface.* 2010; 7:503-13.
21. Dalby MJ, McCloy D, Robertson M, Agheli H, Sutherland D, Affrossman S, Oreffo ROC. Osteoprogenitor response to semi-ordered and random nanotopographies. *Biomaterials.* 2006; 27:2980-7.
22. Berry CC, Dalby MJ, Oreffo ROC, McCloy D, Affrossman S. The interaction of human bone marrow cells with nanotopographical features in three dimensional constructs. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006; 79:431-9.
23. Lim JY, Hansen JC, Siedlecki CA, Runt J, Donahue HJ. Human foetal osteoblastic cell response to polymer-demixed nanotopographic interfaces. *J. R. Soc. Interface.* 2005; 2:97-9108.

24. DeBryn H, Coll B. Effect of microthread desing on preservation of marginal bone loss. *Applied Osseointegration Research* 2008; 7:38-48
25. Pan H, Zhao X, Darvell BW, Lu WW. Apatite-formation ability - Predictor of bioactivity. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6:4181-8.
26. Uchida M, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T. Bonelike apatite formation induced on zirconia gel in simulated body fluid and its modified solutions. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001; 84:2041-4.
27. Miyazaki T, Kim HM, Kokubo T, Ohtsuki C, Kato H, Nakamura T. Apatite-forming ability of niobium oxide gels in a simulated body fluid. *J. Ceram. Soc. Japan*. 2001; 109:929-33.
28. Miyazaki T, Kim HM, Kokubo T, Kato H, Nakamura T. Induction and acceleration of bonelike apatite formation on tantalum oxide gel in simulated body fluid. *J. Sol-gel Sci. Technol.* 2001; 21:83-8.
29. Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity. *Biomaterials*. 2006; 27:2907-15.
30. Ergun C, Liu H, Halloran JW, Webster TJ. Increased osteoblast adhesion on nanograined hydroxyapatite and tricalcium phosphate containing calcium titanate. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2007; 80:990-7.
31. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials*. 2006; 27:2798-805.
32. Masuda T, Yliheikkila PK, Felton DA, Cooper LF. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. part I. in vivo studies. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 1998; 13:17-29.
33. Cooper LF. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future clinical improvements. *The J. Prosthet. Dent.* 1998; 80:439-49.
34. Hart A, Gadegaard N, Wilkinson CDW, Oreffo ROC, Dalby MJ. Filapodial sensing of nanotopography in osteoprogenitor cells. *European Cells and Materials*. 2005; 10:65-5.
35. Roberts DH. The failure of retainers in bridge prostheses. An analysis of 2,000 retainers. *Br. Dent. J.* 1970; 128:117-24.
36. Walton JN, Gardner FM, Agar JR. A survey of crown and fixed partial denture failures: length of service and reasons for replacement. *J. Prosthet. Dent.* 1986; 56:416-21.
37. Randow K, Glantz PO, Zoger B. Technical failures and some related clinical complications in extensive fixed prosthodontics. An epidemiological study of long-term clinical quality. *Acta Odontol. Scand.* 1986; 44:241-55.
38. Lee CK, Karl M, Kelly JR. Evaluation of test protocol variables for dental implant fatigue research. *Dent. Mater.* 2009; 25:1419-25.
39. Anusavice KJ, Kakar K, Ferree N. Which mechanical and physical testing methods are relevant for predicting the clinical performance of ceramic-based dental prostheses. *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18:218-31.

**“Estoy a favor de los Derechos de los Animales
tanto como de los Derechos Humanos.
Es la única manera de ser un humano completo”.**

*Abraham Lincoln
(Presidente de los Estados Unidos 1861-1865).*

5. INVESTIGACIÓN ANIMAL EN OSTEOINTEGRACIÓN E IMPLANTOLOGÍA DENTAL

Las cuestiones éticas y científicas que plantea el uso de animales de laboratorio en procedimientos que puedan causarles dolor, sufrimiento, angustia y/o daño duradero, se tratan según el concepto de las Tres R (Reducción, Refinamiento, Reemplazo) de Russell y Burch.

En la actualidad se deben aprovechar las oportunidades de sustitución que ofrecen las nuevas tecnologías, las leyes que buscan proteger a los animales teniendo en cuenta las demandas legítimas de ciencia, industria y bienestar humano así como las normas que rigen la fabricación y comercialización de productos químicos, medicamentos, dispositivos médicos en general y en nuestro caso en implantes dentales. Esto implica que tanto por razones éticas como científicas, debe haber una revisión continua e interminable de todos los procedimientos de prueba que se están desarrollando, validando, aceptando y aplicando, y sobre todo, de lo exigido por la normativa y autoridades. Mientras tanto, las nuevas tecnologías, sin duda, ofrecen muchas posibilidades interesantes, pero el desafío es encontrar caminos inteligentes a través de su variedad y complejidad hacia el objetivo de mejorar la protección de la salud humana, animal y el medio ambiente.

Desde hace unos 30 años, la investigación en implantología ha acumulado un amplio conocimiento sobre la integración de implantes dentales investigando con diferentes animales^{1,2}.

Como **veterinario e investigador** en estos temas me detendré un poco más en este apartado que en los anteriores.

Vamos a proponer un posible método para allanar el camino hacia un enfoque equilibrado, incremental y sinérgico, integrando los animales existentes hoy y los modelos experimentales presentados en los estudios realizados con ratones, ratas, conejos, ovinos, porcinos, caninos y primates no humanos. El reclutamiento de una especie animal requiere que se preste especial atención a los siguientes elementos: ética, genética, anatomía y abordaje quirúrgico.

La pertinencia y la fuerza de un estudio en animales se relaciona con la sostenibilidad de su hipótesis de trabajo y con su incorporación dentro de un estudio experimental prospectivo en su programa de investigación. Esto implica una lógica basada en la evidencia existente, resultados de la investigación quirúrgica experimental y en un enfoque metodológico que incluya estudios con diferentes modelos animales y experimentales, permitiendo la discriminación a través de compararse y complementarse entre sí.

La investigación biomédica busca generar resultados experimentales para trasladarlos a entornos clínicos. Para mejorar la transición del laboratorio a la clínica, los investigadores deben sacar conclusiones justificables basadas en datos de un modelo apropiado. Las pruebas con animales, como requisito previo para su uso en clínica humana, se realizan en una variedad de especies, desde ratones de laboratorio hasta animales más grandes (como perros o primates no humanos). Los cerdos miniatura (minipigs) parecen ser el animal de elección para estudiar la cirugía ósea en los implantes dentales intraorales^{3,4}. Los modelos de perros, bien conocidos en el campo de la investigación de implantes dentales, tienden ahora a usarse para estudios realizados en condiciones orales comprometidas^{5,6}.

Con respecto a los modelos de animales pequeños, los estudios de investigación utilizan principalmente roedores, y el interés en los modelos de conejos está disminuyendo. Los modelos de ratón siguen siendo una referencia para los estudios genéticos. Por otro lado, durante la última década, los avances científicos y las pautas gubernamentales han llevado al reemplazo, reducción y refinamiento del uso de todos los modelos animales en la investigación de implantes dentales. En las nuevas estrategias de desarrollo, algunos experimentos in vivo están siendo reemplazados progresivamente por estudios in vitro o biomateriales.

En el campo de la investigación de implantes dentales, los experimentos se han limitado principalmente a estudios in vivo en la medida en que los

estudios traslacionales son un requisito previo para cualquier investigación clínica. La identificación de las razones del fracaso y el éxito de los tratamientos con implantes dentales sigue siendo la pregunta más frecuente en la práctica clínica. Al imitar la condición biológica de un implante, la investigación preclínica permite investigar aspectos de la cicatrización del tejido periimplantario y el desarrollo de las enfermedades del implante¹.

Tradicionalmente, se han realizado dos tipos de estudios de implantes in vivo según el tamaño del implante utilizado: **experimentos en modelos animales grandes** (perros, cerdos y primates no humanos [NHP]) para estudiar implantes de tamaño humano⁷ y **experimentos en modelos animales pequeños** (conejos, ratones y ratas) para estudiar implantes adaptados para dar luz en los tres niveles de osteointegración del implante (macro/micro/nano)^{8,9}.

Por ejemplo, la evaluación de la oclusión del implante (nivel macro) se limita a modelos de animales grandes, pero estos modelos no permiten el análisis de la interacción molecular en la interfase hueso/implante (nivel micro). Además, limitar los criterios de selección al tamaño del animal equivale a ignorar otras características específicas de la especie (anatomía, fisiología, etc.) de cada modelo. En general, la justificación del modelo animal en los estudios de implantes es compleja y requiere herramientas de apoyo a la toma de decisiones.

Desde la década de los años 50, se ha alentado ampliamente a los investigadores a encontrar alternativas a las pruebas con animales y mejorar el bienestar animal y la calidad de la investigación. En muchos países, los principios de Reemplazo, Reducción y Refinamiento (las “3R”) están incorporados en la legislación nacional e internacional, redefiniendo el uso de animales en procedimientos científicos con el establecimiento de las directrices tipo ARRIVE (Animal Research Reporting of In Vivo Experiments)^{1,2,10,11}.

Hoy en día, los estudios in vitro juegan un papel destacado en el desarrollo de bioimpresión de tejidos, organoides u órganos en un chip, que se han convertido en enfoques prometedores para reemplazar los experimentos con animales en la investigación básica. Guiados por los principios de las 3R, las tendencias en el uso en función de esta clasificación basada en el tamaño han cambiado, los modelos de animales grandes se utilizan principalmente para estudios clínicos, y los modelos de animales pequeños se emplean preferentemente para el análisis de vías fisiopatológicas y el desarrollo sustancial de métodos in vitro¹¹.

La investigación en odontología de implantes dentales se relaciona con una historia relativamente reciente pero rica de experimentos involucrando animales. La fase pionera, que poco a poco va llegando a su fin contribuyó a acumular un amplio conocimiento mediante investigaciones en ratones, ratas, conejos, ovinos, porcinos, caninos y primates no humanos.

Hoy en día, si los candidatos animales siguen siendo los mismos, la necesidad de mejoras conceptuales y metodológicas obliga a obtener más información de cada estudio y beneficiarse de un multiplicador más que de un simple efecto adicional mediante la recopilación de resultados de varios estudios. Intentaremos un enfoque integrador de los modelos utilizados para contribuir a reemplazar una compilación de datos generados en paralelo y observaciones mediante una respuesta más sinérgica a una hipótesis científica.

En la investigación quirúrgica en animales es fundamental delinear la originalidad de la pregunta, que conduzca a una hipótesis de trabajo precisa, como se establece en la definición inspirada por la Academia de Investigación Quirúrgica.

La investigación quirúrgica experimental es una parte importante de la investigación quirúrgica, examina y evalúa en animales ideas innovadoras y convencionales relacionadas con la cirugía a través de un banco de análisis de datos y la generación e investigación de hipótesis.

El rigor de esta declaración se aplica plenamente a la investigación de implantes dentales. El tipo de la cirugía realizada a menudo no se limita a la inserción de un dispositivo en la mandíbula sino que incluye rutinariamente extensas operaciones de regeneración ósea. Por lo tanto, este tipo de cirugía corresponde a un procedimiento mayor que penetra y expone una cavidad corporal, produce deterioro de la función física o fisiológica, o implica una disección extensa del tejido. Este tipo de intervención quirúrgica se considera, por tanto, una cirugía mayor de supervivencia¹². En este contexto la elección del modelo debe estar guiado por una justificación científica argumentada basada en la evidencia de datos de investigación quirúrgica experimental y un análisis crítico de la literatura internacional.

En consecuencia, esta elección debe incorporar los mejores conocimientos comparativos sobre animales. La Anatomía, Biología, Fisiología, Veterinaria y Medicina orientan la selección de especies animales. Un modelo animal que puede definirse como un animal vivo no humano con una herencia natural adquirida o inducida de un proceso patológico o lesión que permita la resolución de una hipótesis de investigación en una

enfermedad similar de la especie humana. Es importante que el animal presente homogeneidad en raza, especie, sexo, edad y peso.

Más allá del propio modelo animal pero siendo parte de él, el modelo experimental se define como la asociación de un tipo de animal que se beneficia de un procedimiento quirúrgico especial que provoca un tipo específico de defecto en un sitio anatómico elegido. En consecuencia, la elección del modelo tiene que argumentarse destacando la adecuación anatómica y fisiológica del animal con el procedimiento quirúrgico previsto y para implantología, con los tipos de defecto óseo.

El enfoque secuencial tiene dos fases: **pretraslaccional** (investigaciones sobre los fundamentos requeridos para un implante dental) y **traslaccional** (investigaciones sobre una determinada indicación clínica relacionada con un procedimiento quirúrgico específico).

Un estudio con animales encuentra su fuerza si se puede correlacionar con otros ensayos con animales pertenecientes al mismo programa de investigación concebido prospectivamente. Esto implica un enfoque progresivo e incremental que incluye estudios con diferentes modelos animales/experimentales que se complementan y permiten discriminar por comparación. Desde hace 30 años se ha acumulado un conocimiento impresionante con respecto a la osteointegración de implantes dentales en animales, pero cada estudio fue diseñado o se valoró por sí mismo. Aparte de basarnos también en nuestra propia experiencia. Hay tres revisiones bibliográficas sobresalientes que comparan diferentes modelos animales que nos inspiraron y son los trabajos realizados por Pearce et al.², Pellegrini et al.¹⁰ y Bagi et al.¹¹.

Modelos de pequeños animales en Osteointegración e Implantología

Ratón

El ratón es el modelo de investigación animal más utilizado, también en osteointegración e implantología, con cientos de cepas endogámicas, exogámicas y transgénicas establecidas. La mayoría de los ratones de laboratorio son híbridos de diferentes subespecies y se producen en una variedad de colores de pelo que incluyen agutí, negro y albino. Son relativamente económicos, fáciles de manejar y reproducir rápidamente en el laboratorio. El genoma del ratón ha sido secuenciado y muchos genes de ratón tienen sus homólogos. Por lo tanto, se criaron variantes genéticas de ratones para imitar enfermedades humanas como obesidad, osteoporosis o diabetes, y

esto abría amplias perspectivas de investigación para el implante en odontología. Ratones knock-out que presentan errores genéticos a la medida y cambios fenotípicos relacionados deben ser parte de una estrategia integradora de investigación en regeneración ósea guiada y odontología de implantes.

Hoy en día, el principal tipo de ratón modificado utilizado en implantología es el **desnudo**. Este animal tiene un sistema inmunológico deficiente con falta de células T. Esto lo califica como un candidato para una combinación de implantes con células de varios orígenes, entre ellas, humanas, sin desarrollar fuertes reacciones inmunológicas. Xu et al. demostraron que osterix¹³, un factor de transcripción, contribuye en las células del estroma de la médula ósea a la osteointegración de implantes en este tipo de ratones.

El interés en un ratón tratado con implantes está en sus huesos extraorales, la tibia, el fémur y el craneo. Para estos fines, se insertan implantes dentales de tamaños reducidos, longitudes próximas a 2 mm y un diámetro de alrededor de 1 mm.

Rahal et al. probaron la mielointegración de implantes en la médula ósea¹⁴. Aunque se planteó la hipótesis de que las células B fueran motivo de preocupación en la interfase implante-médula ósea, los autores concluyeron que los implantes, cuando se probaron en fémures de ratón, fueron bien tolerados.

El crecimiento óseo alrededor de los implantes de titanio fue investigado en un modelo murino de craneo por Freilich et al¹⁵. La formación de hueso con proteína morfogenética ósea (BMP) en los implantes colocados fue un éxito. Los autores afirmaron que el hueso craneal (calvarium murino) es más adecuado que los modelos de bolsa de músculo ectópico que en otros trabajos se utilizan para mostrar regeneración ósea.

Simón et al. realizaron con éxito un estudio en bolsas de músculo para probar la inducción ósea en implantes complementados con BMP y colocados en este lugar heterotópico¹⁶.

El ratón fue, además, el primer modelo animal de laboratorio establecido para cambios genéticos y relacionados con la edad en los huesos¹⁷ y utilizado para un análisis genómico completo.

Entre todas las cepas de ratones, la C57BL/6 es la más utilizada, ya que en 2019 se publicaron casi 20.000 artículos que hacen referencia a investiga-

ciones que utilizan esta cepa¹⁸. Dentro de la misma cepa, las diferentes subcepas muestran notables diferencias genéticas y fenotípicas¹⁹. Por lo tanto, es importante determinar, al planificar un estudio de investigación, qué tipo de animal se necesita.

Desde un punto de vista óseo, los ratones tienen características de crecimiento similares a las de las ratas, con ventajas y desventajas relacionadas con el tamaño aún más marcadas. Por lo tanto, no es apropiado realizar un estudio de implante en ratones si el mismo modelo se ha desarrollado en ratas. No obstante, los ratones tienen algunas características que los distinguen de otros animales de laboratorio.

La principal ventaja que ofrecen sobre otros modelos de animales pequeños es la existencia de numerosos ratones knockout y transgénicos. Este factor es aún más importante con la aparición de nuevas herramientas para desarrollar modelos de ratones modificados genéticamente. La transfección o la transducción de vectores virales son métodos aplicados de forma rutinaria para la integración aleatoria de ADN²⁰, mientras que el sistema CRISPR-cas9 para la edición de genes²¹ es una tecnología emergente que amplía el alcance de la investigación en este campo²².

En los estudios de implantes, este modelo se ha utilizado durante mucho tiempo, pero principalmente para abordajes extraorales debido a complicaciones técnicas y quirúrgicas¹¹, siendo la razón más mencionada la dificultad de acceso debido al tamaño de la boca y su rango de apertura. Algunos autores optaron por desarrollar un modelo más preciso trabajando en el maxilar del ratón²³. Una limitación de este modelo es la remodelación limitada del hueso cortical y la falta de estructura haversiana en los huesos corticales. De hecho, los huesos largos de roedores se componen principalmente de hueso primario y una proporción mínima de hueso esponjoso²⁴. La contrapartida de este problema biológico es la pequeña cantidad de lugares de hueso esponjoso para los estudios de implantación²⁵.

Rata

Las principales cepas utilizadas son las ratas Wistar y las ratas Sprague-Dawley. Las ratas Wistar son variantes de rata albina endogámica mientras que las ratas Sprague-Dawley son de origen exogámico. Las ratas macho son más adaptables a la implantología ya que su peso corporal (450-520 g) es mayor en comparación con ratas hembra (250-300 g).

La rata se utiliza principalmente para experimentos de implantación

extraoral en el calvarium, tibia y fémur, ya que las mandíbulas y los dientes de las ratas son muy pequeños. Por este motivo son muy pocos los estudios que han abordado la colocación de implantes intraorales, y describen implantaciones de mini-implantes en huesos en el lugar de reemplazo de dientes. Es importante destacar la contribución de Haga et al.²⁶ que documentaron extensamente la formación ósea y los procesos de maduración alrededor de los implantes colocados en el maxilar. Rinaldi y Arana-Chávez²⁷ examinaron implantes en contacto con el ligamento periodontal de los dientes adyacentes en la mandíbula¹ y Hou et al.²⁸, comparando reacciones después de la implantación bajo condiciones carga y no carga llegaron a la conclusión de que existía una mayor relación de contacto hueso-implante para el grupo de implantes cargados. Wen et al.²⁹ también utilizaron mini-implantes en un estudio que pretendía establecer un modelo experimental para investigar el efecto de la liberación de BMP del periimplante o de la superficie de implantes.

Shimizu-Ishiura et al. destacan sus mini-implantes usados en fémures de rata.¹⁵ En este estudio, se examinó el crecimiento del hueso trabecular alrededor de los implantes de titanio, con o sin la unión de proteínas de la matriz del esmalte. Se implementó un entorno experimental similar para analizar los efectos de la simvastatina, un fármaco para reducir el colesterol, en un modelo de tibia de rata³⁰.

Se comprobó que el titanio recubierto de apatita, que incorporaba BMP y heparina, tenía también capacidades muy mejoradas para la formación ósea³¹.

En un estudio realizado por Kohal et al.³² valoraron la respuesta biológica temprana al titanio puro comercial en forma de balas semicilíndricas, implantadas en los fémures de ratas Wistar.

Watanabe et al.³³ compararon implantes de titanio y zirconio con punch-tests e histología. El examen demostró que el titanio y el zirconio, cuando se modifican en la superficie del mismo modo las propiedades de osteointegración son similares.

Se han creado cepas especiales de ratas para imitar enfermedades humanas como la diabetes (ratas biocriadas propensas a la diabetes) o hipertensión (rata Zucker). La osteointegración de los implantes se pueden probar también en ratas diabéticas modificadas genéticamente. Las ratas diabéticas mostraron un volumen de formación ósea significativamente menor que en el grupo de control, haciendo de este estudio un valioso experimento preclínico¹⁶.

La tomografía se utiliza de forma rutinaria para investigar en muestras óseas recuperadas, después de la eutanasia de los animales. Debido a su tamaño, la rata viva es un candidato adecuado para microcomputarización.

En los seres humanos, la remodelación intracortical elimina el hueso compacto o cortical de áreas que han experimentado microdaños^{10,34}. Este proceso involucra osteoblastos y osteoclastos en la remodelación haversiana. En la rata el hueso cortical no tiene osteonas, esta diferencia entre el hueso cortical humano y el de rata sugieren que el roedor podría descartarse como un modelo para los estudios de remodelación del hueso humano²⁴. Por este motivo, en cualquier información relativa a la osteointegración de elementos de titanio en la rata debemos considerar el hecho de que en la región del cuello del implante y por lo que se refiere a reabsorción cortical, no se puede esperar que imite a la de los humanos con precisión.

Una segunda consideración es la tasa de recambio óseo en la rata que es varias veces mayor que en los humanos. Esta diferencia sugiere que la extrapolación de los eventos de remodelación de ratas a humanos también puede ser engañoso.

Desde hace ya más de una docena de años, se ha sabido que un elemento clave en la inducción de hueso, la remodelación, es la tensión mecánica ejercida sobre el osteocito durante la carga del hueso^{13,14}. Independiente de la presencia o ausencia de osteonas, el hueso cortical tanto de la rata como de los humanos percibirá la tensión mecánica a través del osteocito y responderá en consecuencia. Por esto razón, la mayoría de los procesos a nivel celular y molecular que se encuentran en los humanos pueden estudiarse de manera útil en la rata, incluso si están acelerados temporalmente¹⁵.

Son pocos los estudios que sugieren que las respuestas de los tejidos a los implantes puedan ser estudiados con éxito en el maxilar de rata^{12,28}. Cualquier dispositivo implantado deberá ser lo más pequeño posible por el pequeño volumen del hueso y del espacio en la boca de las ratas.

Por este motivo, se han utilizado mini-tornillos de titanio en el rango de 1-2 mm de diámetro y 2-4 mm de longitud para imitar a los implantes humanos. Estos mini-tornillos están diseñados para anclaje de ortodoncia, reconstrucciones orbitarias o fijación de placas en los huesos maxilofaciales en humanos. Si bien el tamaño de estos tornillos, en relación con el tamaño de la cavidad oral de la rata, puede ser casi proporcional al tamaño relativo de un implante dental en humanos, no son similares en la mayoría de los otros aspectos. También se estableció que el diseño de la rosca, la

forma, la textura de la superficie y el torque aplicado son elementos clave que afectan el éxito de los implantes dentales colocados en humanos²⁹. En el caso de mini-tornillos son ignorados. Como resultado, todas las diferencias entre grupos experimentales para cada estudio sólo pueden ser considerados en el contexto de la comparación con otras ratas tratadas de manera similar y no en comparación con los implantes humanos. por ejemplo, una disminución en la tasa de fracaso en la rata puede ser un resultado positivo, en algunos casos, incluso si todos los implantes fallan finalmente (control y experimental) en un estudio anterior.

Estudios recientes de De Smet et al.³⁰ y otros, han utilizado implantes especialmente diseñados con características que se asemejan más a los implantes dentales humanos. Estos implantes deben de tener un diseño de rosca y un tratamiento de superficie que coincidan estrechamente con los diseños de rosca y tratamientos utilizados para implantes dentales comerciales²⁸. Se espera que a medida que más de estos estudios aparezcan en la literatura, la brecha entre lo que se observa en el modelo de rata y lo que se ve en los humanos se estrechará.

La discusión anterior presenta varias desventajas al usar la rata como modelo para implantes humanos. Los modelos de animales grandes, que involucran al perro y al cerdo, por ejemplo, han sido utilizados durante décadas como modelos de implantes y tienen la ventaja de poseer un tamaño que les permite recibir implantes humanos de uso rutinario^{31,33}. La utilidad de modelos animales grandes para probar los tratamientos superficiales de los implantes y los diseños de las roscas es evidente de inmediato. Sin embargo, hay ciertas limitaciones a estos modelos que la rata puede ayudar a abordar.

Alcanzar significación estadística en una comparación de fallos de implantes bajo la condición experimental junto con un grupo control puede requerir diez o más animales por grupo. Si el estudio es en el transcurso de un tiempo limitado de 4, 8 y 12 semanas, un experimento bien diseñado contendrá un grupo de control y un grupo experimental por cada momento de tiempo y requerirá un mínimo de 60 animales y 60 implantes dentales humanos. Para eludir la gran cantidad de animales necesarios se colocan, a menudo, implantes múltiples en cada animal²⁸.

El modelo de rata es particularmente útil a este respecto. Por la imperiosa necesidad de control para gestionar fondos de investigación, se utilizan mini-tornillos y pequeños implantes personalizados para anclaje mucho menos costoso que los implantes dentales humanos. Es más fácil y asequible albergar grandes grupos de ratas que grupos de animales grandes.

Debido a esto, las verdaderas diferencias significativas entre los grupos de tratamiento se pueden detectar mejor con más grupos de tratamientos experimentales posibles en ratas y no en animales más grandes. Otra ventaja para la rata es la disponibilidad de modelos de ratas de obesidad, hipertensión, diabetes y muchos otros trastornos típicamente encontradas en el paciente dental. El modelo de este roedor es el animal más utilizado para estudios de osteoporosis³⁵. La rata ovariectomizada exhibe la mayoría de las características de la osteoporosis posmenopáusica humana. Otra ventaja es el tratamiento con cantidades más pequeñas de medicación. Por estas razones, la mayoría de las investigaciones aparecen en la literatura utilizando la colocación de materiales implantados en el fémur y la tibia para estudiar la osteointegración^{36,37} y solo unos pocos estudios han utilizado el modelo de implante oral en rata^{27,28,29,38,39}.

La ganancia de masa ósea, paralelamente a la elongación de los huesos largos, se produce, principalmente, durante los primeros 6 meses de vida^{40,41} aunque algunos autores consideran que el hueso largo crece continuamente durante al menos 1 año con una transición gradual de modelado a remodelado con la edad⁴²; una transición que no ocurre uniformemente entre los huesos⁴¹. Si la experimentación comienza alrededor de los 10 meses de edad y debido a este crecimiento óseo longitudinal, se debe dejar intacto un margen de al menos 1 mm desde la placa de crecimiento de la tibia⁴³. El sexo y las hormonas también son parámetros clave en la investigación con ratas. A los 8 meses de edad, se descubrió que en la tibia⁴⁴, los machos tenían un 22 % más de anchura ósea y un 33 % más de resistencia a la rotura que las hembras.

Las ratas son un buen punto de partida para probar nuevos procedimientos gracias a la facilidad de alojamiento y a los costos relativamente bajos, en comparación con los modelos animales grandes, así como a la extensa historia de su uso en experimentos científicos⁴⁰. La fisiología de las ratas, especialmente en el tejido óseo, sugiere que sería útil para la investigación en ciertas áreas. La rata en crecimiento es un modelo bien conocido para evaluar los efectos de los factores endocrinos, nutricionales y ambientales sobre la masa ósea máxima, pero no es apropiado para los estudios del esqueleto humano adulto debido a la presencia de vías celulares que no están presentes en los adultos humanos⁴¹.

Conejo

El conejo, que representa el animal de elección en alrededor de un tercio de todos los estudios musculoesqueléticos, también se usa comúnmente en

implantología³⁸. Por lo general, se admite que corresponde a un modelo animal pretraslacional dedicado a la proyección de diseños o materiales de implantes dentales antes de la prueba en un animal más grande que incorpore más aspectos traslacionales.

En comparación con otras especies, como los primates, el conejo tiene un ritmo más rápido de recambio óseo con importante remodelado intracortical haversiano². Sin embargo, esto no es una desventaja si los experimentos con conejos se planean como estudios destinados a verificar una hipótesis relacionada con las características de la osteointegración y para documentar, por separado y comparativamente, los componentes de una construcción más compleja, gránulos (scaffolds) complementados o no con sustancias señalizadoras. Entre todas las razas de conejos, el Blanco de Nueva Zelanda con cuerpo un peso entre 2 y 5 kg es el más popular. También aparecen especímenes genéticamente alterados como refieren Watanabe, St. Tomas y Houston RT^{2,39}. Otras razas frecuentes son los holandeses, los polacos y los Lop. En el caso de la cirugía ósea, como los animales de mayor tamaño ofrecen más espacio para el procedimiento quirúrgico, el conejo se convirtió en el candidato de elección dentro de los animales pequeños de Laboratorio³⁹.

Se espera que las conejas ovariectomizadas imiten las condiciones posmenopáusicas, pero aunque la densidad mineral ósea medida por absorciometría de rayos X de energía dual mostró una pérdida significativa de masa ósea, no fue posible observar diferencias significativas en las medidas de contacto según el hueso a implantar, entre los animales osteoporóticos y sanos⁴⁰.

El conejo ofrece una variedad de ubicaciones anatómicas como candidatos potenciales para la colocación del implante: calvarium, maxilar, mandíbula y rodilla (fémur y/o tibia). Las mandíbulas y las rodillas son lo suficientemente grandes como para permitir la inserción de implantes dentales fabricados para fines humanos. Este no es el caso en el cráneo, donde se requieren mini-implantes. Los materiales regenerativos, tales como aloinjertos, xenoinjertos e injertos óseos autógenos o sintéticos, se probaron ampliamente en el cráneo, ya que este hueso está cerca de la piel y facilita el acceso quirúrgico, perforando de 1 a 4 defectos cilíndricos. Además, la ubicación en el calvarium permite la evaluación de la estabilidad del implante con la ayuda de mediciones transcutáneas⁴⁵.

Se realizaron estudios en los que se utilizaron implantes especiales junto con materiales regenerativos que revelaron que un hueso homólogo congelado era igualmente eficaz que uno autólogo. Se apreció que la presencia

de células madre añadidas a implantes de titanio, mejoraron también la formación ósea en este modelo⁴⁶.

El maxilar de conejo ofrece la oportunidad de comparar huesos autólogos y heterólogos, complementados o no, por diferentes concentraciones de BMP en la elevación del suelo del seno en un modelo experimental de esta técnica^{47,48}.

Masago et al. confirmaron la importancia de un adecuado espacio entre los materiales inertes para permitir la progresión de hueso nuevo⁴⁹. Freilich et al. describieron un procedimiento para la colocación de implantes en la mandíbula de conejo⁵⁰. Los animales recibieron implantes diseñados a medida y en algunos casos biomateriales en sitios posteriores. La cara coronal de cada implante se dejó fuera de la cara lateral del hueso mandibular posterior, pero cubierto por periostio, músculo, tejido subcutáneo y piel. Posteriormente se cuantificó la formación de hueso dentro de una región de interés definida entre el hueso nativo y el extremo superior del implante.

La implantación lateral también fue una ventaja para colocar un dispositivo de distracción paralelo al cuerpo mandibular asegurado con tornillos autorroscantes⁵¹. Una activación secuencial del dispositivo permitió una transducción de fuerza directa y configuración precisa de la distancia de separación a investigar. La adición de células madre en un biomaterial de transporte, para llenar el espacio, pareció contribuir a la consolidación de la mandíbula⁵². Aunque la mandíbula parece mas adecuada para experimentos con implantes e injertos óseos⁵³, también se evaluaron en la rodilla (fémur y/o tibia). Este sitio parecía bastante adaptado a mediciones biomecánicas, medición del torque de remoción combinado con un estudio histológico seguido de observaciones.

Franke et al., al examinar las propiedades óseas de formación/osteointegración de las proteínas de la matriz del esmalte alrededor de los implantes de titanio en un modelo de tibia/fémur de conejo, encontraron que el método de remoción de torsión era valioso para evaluar la osteointegración⁵⁴. En un estudio reciente de Pak et al.,⁵⁵ el contacto hueso-implante, el volumen óseo y densidad se evaluaron en torno a tres tipos diferentes de superficies de implantes de titanio: fosfato tricálcico, anodizado y torneado (mecanizado). Este estudio demostró que la osteointegración se produjo en todos los tipos de implantes investigados tratados superficialmente. Carmagnola et al.,⁵⁶ describieron un procedimiento para injertar/implantar en tibias de conejo. Perforaron dos defectos cilíndricos que se o bien se rellenaron con partículas de injerto óseo comercial o no se trataron.

El hecho de que en los estudios anteriores no se puedan demostrar diferencias estadísticas significativas entre defectos injertados y no injertados o entre implantes enfatiza la importancia de implementar métodos convergentes (histología y biomecánica) y la necesidad de investigar este tipo de modelo experimental^{55,56,57}.

En el pasado, Lundgren et al.⁵⁸ comentaron dificultades para discriminar entre dos tipos de implantes utilizando sólo un análisis histomorfométrico. Para superar esta dificultad, Gottlow et al. y Sennerby et al. propusieron un enfoque complementario basado en la histología y la biomecánica que podría ser adaptado a los implantes dentales^{8,9}. Monjo et al. desarrollaron aún más, un método quirúrgico inicialmente establecido por Ronold y Ellingsen maximizaron la recopilación de datos experimentales después del posicionamiento cortical de muestras de disco en la tibia mediante el estudio de la asociación de pruebas de extracción del implante, con expresión génica y densidad mineral ósea volumétrica del hueso cortical subimplantario obtenidos por microtomografía computarizada⁵⁹. Los enfoques similares que asocian convergencia de métodos deberían contribuir más en un futuro próximo a aumentar nuestro conocimiento sobre las actuaciones biológicas de las superficies de los materiales en el modelo de conejo.

La popularidad de estos modelos proviene del trabajo de Sawin et al. en ortopedia en la década de 1940, respaldando las descripciones de crianza de conejos, anatomía y protocolos quirúrgicos^{60,61}. A finales del siglo pasado, aproximadamente el 35 % de los estudios de investigación musculoesqueléticos se realizaron con modelos de conejo⁶².

Esta documentación generalizada de la investigación biomédica condujo al uso de este animal para estudios de hueso in vivo. En 1997, Mori et al. utilizaron un modelo de conejo para mejorar nuestra comprensión del proceso fisiológico de la osteointegración en conejos con osteoporosis inducida⁶³. Desde entonces, los conejos se han utilizado de forma intensiva, representando el 27% de las investigaciones sobre implantes dentales en animales¹. Sin embargo, es interesante que esta cifra haya disminuido drásticamente con solo 86 estudios (11 %) durante la última década, lo que refleja la disminución general de su uso en la investigación⁶⁴.

Según la Asociación Estadounidense de Criadores de Conejos, existen 49 razas de conejos⁶⁵. De las diversas razas, el conejo blanco de Nueva Zelanda (5 a 6 kg) es el más elegido para la investigación en implantología. Esta especie es de particular interés con la llegada de los conejos transgénicos (para la regulación hormonal⁶⁶, diabetes⁶⁷ y osteoporosis⁶⁸).

Gracias a su madurez esquelética acelerada (alrededor de los 6 meses de edad) y su rápido recambio óseo (más rápido que el de los primates), el conejo es un modelo conveniente para la investigación de laboratorio⁶⁹. Por otro lado, esta rápida rotación podría introducir un sesgo en los estudios a largo plazo, lo que dificultaría la interpretación de los resultados con respecto a la biología humana³³. Además, el esqueleto del conejo adulto es frágil y representa solo alrededor del 8% de su peso corporal⁷⁰. El análisis histológico del hueso compacto ha demostrado que el hueso de conejo es uno de los más diferentes de los humanos, con diferencias importantes no sólo en los canales Haversianos y las osteonas secundarias, sino también en la vascularización^{71,72}.

Se han desarrollado protocolos quirúrgicos para estudiar la osteointegración en dos áreas principales en conejos: 1) *modelos extraorales en huesos largos (fémur y/o tibia)* y 2) *modelos orales (mandíbula, maxilar y senos)*.

Modelos de animales grandes en Osteointegración e Implantología

Ovino

El número de ovejas incluidas en los ensayos con animales para la investigación en odontología de implantes es creciente. Los ovinos o caprinos adultos poseen dimensiones óseas que corresponden a las de humanos, simplificando el uso de implantes dentales humanos.

El hueso de oveja tiene una densidad ósea de 1,5 a 2 veces mayor que la de los huesos humanos⁷³. Sin embargo, la edad, el género y el lugar anatómico arrojan proporciones de densidad diferentes². Dvorak et al. comprobaron la osteoporosis en mandíbulas de ovinos, utilizando ovinos geriátricos sometidos a ovariectomía, deficiencia de vitamina D y terapia hormonal⁷⁴. En comparación con los controles, los huesos de estas ovejas eran osteoporóticos, lo que indica la utilidad de este tipo de animales modelo. Se especula que las ovejas viejas (9-10 años) podrían presentar estructuras óseas que se acerquen a las mujeres posmenopáusicas, haciendo que estos animales sean aptos para estudios de osteoporosis.

Giavaresi et al., valoraron la influencia de la edad/osteoporosis en combinación con diferentes tratamientos de la superficie del implante. El objetivo era encontrar el implante más adecuado para todo tipo de huesos, normales, envejecidos y osteoporóticos⁶⁰. El modelo de hueso trabecular de la oveja resultó ser válido para este propósito.

Se han realizado algunos estudios sobre la prueba de diferentes tipos de implantes o recubrimientos de implantes en ovinos en sitios intraorales. Bartold et al.⁷⁵ compararon el efecto de diferentes formas de implantes y diseños superficiales sobre los microdaños y microfisuras óseas. Gutwald et al.⁷⁶ mostraron que hubo un efecto favorable del uso de BMP en los procedimientos de elevación del seno con colocación inmediata de implantes. Jakse et al.¹² probaron la influencia del tratamiento con láser en la osteointegración de implantes dentales. Saffarzadeh et al.⁷⁷ informaron que en los procedimientos de aumento de elevación de seno, había una mayor eficacia de los injertos compuestos de fibrina de fosfato de calcio bifásico macroporoso en comparación con injertos óseos autólogos. Sauerbier et al.⁷⁸ desarrollaron un método nuevo y mínimamente invasivo para investigar la formación ósea y la osteointegración de implantes dentales en el seno maxilar. Compararon del mineral óseo ovino sólo y en combinación con células madre mesenquimales.

Las ovejas tienen su biomecánica oral específica inherente a su constante actividad rumiante y esto contribuye a un alto grado de fracasos de los implantes en procedimientos del aumento de la cresta alveolar.

Vlaminik et al.⁷⁹ examinaron ovejas como modelo animal potencial para la colocación inmediata de implantes en alvéolos de extracción frescos. Demostraron una pobre osteointegración del implante caracterizada por el crecimiento interno del tejido blando. Sin embargo, en otro estudio de Rachmiel et al.⁸⁰ aumentaron la cresta alveolar, a través de distracción osteogénica, mejorada por la regeneración mediante el uso de BMP seguido de la colocación del implante, lo que dio resultados muy satisfactorios.

El hueso ilíaco de cabra ha sido evaluado por Schouten et al.⁸¹ como sitio de prueba de implantes dentales.⁵⁸ Su estudio propuso un nuevo modelo para la evaluación estandarizada de las respuestas óseas a implantes. Sus hallazgos sugirieron que el modelo de implantación en la cresta ilíaca es adecuado para evaluar la respuesta osteogénica a los materiales de implantes óseos y representa una alternativa a los modelos experimentales ya existentes. Un abordaje quirúrgico estandarizado permite la comparación de numerosos implantes diferentes por lado.

Stübinger et al.⁸² realizaron una preparación del lecho implantario en la pelvis de ovejas, usando ablación con láser, cirugía piezoeléctrica u osteotomía con taladro.⁵⁹ Según los autores, el láser y la osteotomía piezoeléctrica parecían ser al menos comparables a la osteotomía de perforación cuando se trata de osteointegración temprana de los implantes.

Langhoff et al.⁶¹ realizaron un estudio sobre las modificaciones superficia-

les y distintos materiales utilizando la misma geometría del implante en el hueso ilíaco de oveja. Ferguson et al. probaron diferentes implantes en pelvis de oveja comparando el torque necesario para quitarlos ⁶².

Se descubrió que la tibia de oveja era un buen modelo para probar diferentes tipos de implantes. En un estudio, a corto plazo después de la cirugía, se investigó la osteogénesis peri-implantaria en diferentes implantes endo-óseos tratados con chorro de arena de zirconio sobre superficies de titanio⁶². Cortes histológicos, mediciones de microdureza y observaciones de microscopía electrónica revelaron que todos los implantes se fijaron biológicamente por un tejido óseo recién formado dispuesto en trabéculas óseas delgadas.

Cerdo

Es una de las principales especies animales utilizadas con fines de traslación de conocimientos en investigación farmacéutica. Recientemente se posicionó como candidata entre otras especies para uso en investigaciones quirúrgicas musculoesqueléticas². Los estudios de implantes dentales requieren el uso de animales adultos que han alcanzado la madurez ósea y dental de sus maxilares¹⁹⁴. Este contribuye a la descalificación de las razas comerciales de cerdos domésticos que al año de edad pesan generalmente más de 100 kg. En consecuencia, esto último presenta a los investigadores dificultades en el manejo, alojamiento y administración de la anestesia. Además, en las granjas agrícolas los animales no son barrera y presentan riesgos de infecciones latentes no identificadas y de enfermedades de transmisión.

El cerdo miniatura, minipig, ayuda a superar los problemas anteriores. Desde los años sesenta se desarrollaron distintas cepas de minipig, con un peso de unos 30-40 kg en su edad de madurez dental: Yucatán (en sus dos formas de minipig y micropig), Hanford, Sinclair Hormel (también llamado Minnesota), Pitman-Moore, Kangaroo Island, Ohmini, Lee Sung, Morini y Gotinga. El minipig, cuando se cría adecuadamente, demuestra una salud totalmente controlada, además, apenas desarrolla gingivitis y periodontitis ya que la placa no se acumula fácilmente alrededor de sus dientes.

Existen algunas diferencias en el desarrollo y crecimiento óseo entre cerdos domésticos y minipigs, y también entre líneas de minipigs. No obstante, con respecto a la anatomía, estructura, cicatrización y remodelación ósea general y después de alcanzar su edad adulta, el hueso porcino, en general, se considera parecido al hueso humano^{67,68}.

La literatura describe que los cerdos tienen procesos de remodelación ósea similares a los humanos, que comprenden, tanto una densa red trabecular así como remodelación intracortical^{69,83}. Además, el hueso porcino muestra similitudes con los huesos humanos⁸⁴ en la densidad mineral ósea y la concentración mineral. El movimiento de la articulación temporomandibular, su tamaño, la forma y la anatomía son muy parecidas. Los maxilares de los minipigs son similares a las de los humanos también la tasa de regeneración ósea de la mandíbula del minipig adulto (1,2-1,5 mm/día) es comparable a la de los humanos (1,0-1,5 mm/día)⁸⁵.

En una publicación que trata sobre la fisiología ósea de las minipigs Göttingen, se divulgaron datos estandarizados sobre la tasa de crecimiento óseo, biomarcadores, contenido mineral óseo y densidad⁴¹.

Actualmente se están realizando esfuerzos para desarrollar cerdos diabéticos tipo 2 en cerdos de razas locales y minicerdos^{42,86}. Los cerdos diabéticos obesos comparten muchas similitudes con los humanos diabéticos obesos como el retraso en la cicatrización de heridas⁸⁷ y la reducción de la mineralización ósea⁷⁹. Estas anomalías deberían hacer que el minipig obeso diabético sea particularmente útil para los estudios preclínicos en implantología y regeneración ósea.

Todas las características anteriores hacen que el minipig sea más popular para estudios sobre regeneración ósea en áreas previstas para ser tratadas con implantes^{21,88}. Según Schlegel et al., las muestras de defectos mono corticales de tamaño crítico en el cráneo y tratados con el biomateriales de fosfato de calcio no mostraron diferencias significativas en la tasa de mineralización entre los modelos humano y porcino^{22,23}.

El modelo sinusal porcino está bien establecido por la comparación del comportamiento biológico del hueso a materiales de injerto y factores de crecimiento óseo en implantología^{18,25}. La región lateral del maxilar se aborda a través de una incisión extraoral colocada infraorbitariamente y los tejidos blandos bucales se elevan. Fenner et al.^{89,90} estudiaron la elevación del seno necesaria para combinar un implante y un procedimiento de aumento óseo mediante el uso de un injerto de hueso particulado ilíaco.

Buser et al.⁸⁸ publicaron los trabajos pioneros mediante un abordaje intraoral para acceder al maxilar del minipig. Estos autores demostraron el fundamento y la utilidad de este modelo experimental en implantología dental. Además, Buser et al.⁹¹ demostraron, por primera vez, su capacidad para discriminar entre una superficie de titanio no hidrófila y una hidrófila.

Gottlow et al. y Elián et al. accedieron intraoralmente a la mandíbula para

evaluar y comparar la osteointegración de implantes de titanio y de zirconio e investigar el comportamiento del hueso alrededor de los implantes insertados a una distancia entre inferior entre ellos de 3 milímetros^{3,4}. Según Buser et al^{88,91} y Jensen et al.⁹², la porción lateral de la mandíbula y su rama ascendente representan una valiosa alternativa al maxilar.

El ganado porcino, tanto el cerdo como el minipig, son una de las principales especies utilizadas en la investigación traslacional.

Los modelos minipig son hoy en día una herramienta estándar para la investigación en odontología¹¹. Hay casi 50 razas de minipigs disponibles en todo el mundo⁵⁸. De adultos, dependiendo de la raza, los minipigs pesan desde 35 kg (raza Göttingen) y 95 kg (raza Hanford)⁸, lo que facilita su alojamiento. Alcanzan tempranamente la madurez sexual, entre los 4 y 6 meses de edad.

Como resultan de la cría selectiva, no se consideran animales transgénicos o modificados genéticamente⁵⁹ y su fisiología y anatomía no difieren mucho de las de los cerdos convencionales⁵¹. En implantología, tanto los cerdos como los minipigs muestran características anatómicas cercanas a las de los humanos, lo que permite la colocación de implantes dentales de uso común (6-10 mm de longitud/3 a 4,8 mm de diámetro) lo que es una gran ventaja en comparación con los modelos de animales pequeños¹¹. Otra gran ventaja de los minipigs es la capacidad de realizar un seguimiento prolongado con múltiples pasos quirúrgicos y estudios relacionados con la edad⁵⁹.

Los cerdos y minipigs son los nuevos pioneros, habiendo reemplazado a los perros en los procedimientos. El minipig parece ser un modelo ideal para estudios de regeneración ósea alrededor de implantes dentales cuando se colocan en sitios intraorales.

Los perros solo deben usarse cuando los cerdos no pueden usarse para abordar la cuestión de interés (principalmente para condiciones orales comprometidas, cirugía de senos paranasales y procedimientos de periimplantitis).

Perro

Como aclaración, el Perro como animal de laboratorio se incluye dentro de los animales grandes aunque en Clínica veterinaria, los perros junto con los gatos se clasifican como Pequeños animales.

Introducido por primera vez en los años 60 para la investigación en periodoncia, el perro ha seguido siendo popular como modelo para cirugía periodontal. En este campo, los estudios abordan tanto enfermedades espontáneas como enfermedades periodontales experimentales con el fin de comprender la etiopatología de esta enfermedad, su semiología así como los mecanismos de destrucción y curación periodontal⁹³. Dentro de este contexto, se ha desarrollado una amplísima investigación con el objetivo de encontrar materiales, factores de crecimiento y otras señales moleculares para tratar lesiones periodontales de hueso y tejidos blandos.

Todos estos estudios son muy importantes para la investigación en Implantología ya que clínicamente, las enfermedades periodontales suponen la necesidad de implantes dentales para reemplazar los dientes perdidos. Por este motivo, entre otros, pareció obvio utilizar perros para estudios de implantes dentales.

Por la historia y su amplia utilización anterior, una de las razas preferidas para investigación en la odontología de implantes es el perro Beagle, sin embargo, esta raza está muy afectada por periodontitis espontánea. Esto hace que su uso sea cuestionable para estudios centrados en regeneración ósea y su utilización tiene que ser bajo condiciones óseas totalmente controladas y estables por lo que cada vez se requieren más otras razas de perros más grandes como pueden ser los galgos, labradores, pastores alemanes o mestizos. De hecho en USA existe una raza de laboratorio “mongrel” (mestiza) que por su mayor tamaño permiten desarrollar mejor diversos estudios, entre ellos, los de distracción de la cresta ósea^{93,94,95}.

El hecho de que los perros sean animales de compañía hay que tenerlo en cuenta antes de utilizarlos para un ensayo con animales. Los investigadores deben desarrollar una argumentación convincente y estar preparados para explicar y justificar esta elección ya que su uso atrae una atención pública legítima.

Debe tenerse en cuenta que si el procedimiento de mantenimiento higiénico no está perfectamente configurado e implementado estos animales acumularán placa dental. Por otro lado este aparente inconveniente los hace adecuados para estudios sobre la deposición de biopelículas y la aparición de peri-implantitis^{7,95,96}.

Los implantes en el radio o la tibia de los perros presentan la ventaja de un fácil acceso y evitan cualquier fase preparatoria de la cirugía en forma de extracciones dentales. Esta estrategia parecía ser de valor para investigar con flexibilidad durante los primeros tiempos de la investigación de implantes.

Se investigaron diferentes formas, superficies o recubrimientos de implantes dentales en la cresta alveolar de perros^{97,98}. En cuanto a la inserción en las extremidades para que la osteointegración se valore adecuadamente se exige que los defectos sean estandarizados, se preparen de manera reproducible y también que haya una reproducibilidad en la adquisición de datos histométricos^{98,99,100}. Como es probable que el éxito del implante dependa del tipo y tamaño del defecto óseo, Stavropoulos y Wikesjö¹⁰¹ crearon heridas óseas estrechas/superficiales y anchas/profundas y siguieron su cicatrización en un modelo experimental de implante.

Schwarz et al.^{102,103} también subrayaron la importancia y la calidad de la preparación del defecto óseo para comparar entre superficies de implante modificadas químicamente en implantes no sumergidos o en condiciones sumergidas. Jovanovic et al.¹⁰⁴ probaron el uso de BMP para inducir la regeneración ósea y por lo tanto, aumentar la cresta alveolar habiendo obtenido buenos resultados

Wikesjö et al.^{105,106} informaron que las BMP mostraron efectos favorables en la osteointegración y la formación ósea, pero este proceso puede verse afectado cuantitativamente si se utilizan altas concentraciones del factor de crecimiento^{114,115}.

El uso de injertos óseos constituye una herramienta útil para aumentar el volumen del reborde alveolar. Araújo et al.¹⁰⁷ demostraron que los injertos óseos autólogos con o sin material de injerto óseo bovino facilitaron la osteointegración de los implantes dentales.

En los perros, la pérdida de la cresta alveolar después de la extracción de un diente y la colocación de un implante es un problema crítico que ha sido abordado de muchas maneras. Araújo et al. han examinado la reabsorción de la cresta alveolar después de la implantación^{107,108,109}. Se centraron en la colocación de prótesis dentales sobre implantes en alvéolos de extracción inmediatamente y encontraron que el proceso de remodelación del hueso se inicia inmediatamente después de la extracción y que esto podría interferir con la osteointegración de los nuevos implantes.

Botticelli et al.¹¹⁰ llegaron a conclusiones similares al observar tras la colocación de implantes en alvéolos de dientes recién extraídos en comparación con alvéolos de dientes extraídos tres meses antes. En un estudio posterior, Araujo et al.¹¹¹ probaron la hipótesis de que el método de extracción del diente, con o sin elevación del colgajo, podría influir en la reabsorción de la cresta alveolar. También se hicieron estudios sobre la cirugía de colgajos para examinar la osteointegración de los implantes cuando se utili-

zaron técnicas con colgajo/sin colgajo para extraer dientes antes de la implantación. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre los dos métodos en la preservación de la cresta alveolar¹¹².

En la Tesis doctoral del Dr. Mario González leída hace unos meses en la Facultad de Veterinaria de Lugo acerca de la revisión de las técnicas de distracción ósea en perros para la regeneración de hueso, muchos autores habían utilizado perros Beagle pero otros dada la necesidad de tener suficiente hueso utilizaron perros Mongrel. (una raza nueva creada en USA para experimentación animal).

Esto debería conducir a una mejor comprensión de la aparición y el seguimiento de la periimplantitis. La metodología de inducción de periimplantitis y las tasas de progresión informadas difieren entre grupos de investigación con respecto a la duración de la dieta blanda⁹⁶ y el uso de ligaduras^{112,113}. Se puede afirmar que existe mucha variabilidad y heterogeneidad entre modelos experimentales que pretenden estudiar la periimplantitis, y el establecimiento de procedimientos estandarizados es obligatorio y urgente.

Un informe reciente publicado por la Asociación Nacional para la Investigación Biomédica basado en datos de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. ha demostrado que *los perros fueron clave en el desarrollo de 22 de los 25 medicamentos más prescritos* en los EE. UU. en 2014^{30,31}.

En implantología, se han utilizado diseños de estudios preclínicos, con mucho éxito, en perros para probar enfoques generales y terapias regenerativas, como el uso de factores de crecimiento y membranas barrera¹⁸. Las ventajas de los modelos caninos incluyen la facilidad de manejo y manipulación antes de la cirugía y durante los procedimientos de higiene bucal posoperatorios y la reducción de los sesgos entre los animales; sin embargo, tienen la desventaja de que los perros son animales de compañía con las implicaciones éticas asociadas³³. Dado que el uso de estos modelos estaba bien establecido en la comunidad de investigación periodontal, se trasladaron naturalmente al campo de la implantología y se validaron en modelos de peri-implantitis^{37,38,39}. Estas lesiones periodontales naturales aparecen después de varios años, lo cual es una desventaja, pero generalmente se aceleran con una dieta blanda y ligaduras submarginales¹⁵.

Los huesos son similares a los de los humanos en términos de fracciones de agua, orgánicos, inorgánicos, volátiles y cenizas. Además, los perros tienen una microestructura ósea mixta con osteonas secundarias principal-

mente en el centro del hueso cortical, con organización plexiforme en cada lado. El hueso plexiforme se caracteriza por un rápido proceso de aposición ósea. En humanos, esta organización solo se encuentra en niños durante el crecimiento rápido para mejorar la resistencia mecánica contra la fractura.

Sin embargo, existen diferencias notables en términos de peso y tamaño entre razas de perros y en algunos casos, discrepancias importantes con los huesos humanos. Además, la tasa de remodelación del hueso trabecular difiere entre humanos y perros y también entre huesos del mismo animal (con tasas de recambio óseo del 12 % para el astrágalo a casi el 200 % para el cuerpo vertebral lumbar)¹ Se han observado diferencias similares en el hueso cortical y entre los huesos orales, con una tasa de remodelación ósea dos veces mayor en la mandíbula que en el maxilar. Además la edad afecta al recambio óseo y a la respuesta a los implantes⁴⁹, esta especificidad debe tenerse en cuenta para determinar el sitio de implantación.

Los experimentos generalmente se realizan en perros de 1 año con dentición adulta completa, pero se pueden realizar en perros de hasta 2 años. La raza de perro más utilizada es el Beagle debido a la facilidad de cuidado. Su peso adulto medio es de unos 16 kg, lo que permite el uso de implantes de tamaño humano. Para este tipo de estudio, todos los animales se adquieren de laboratorios acreditados¹¹⁴.

Primate no humano

Los modelos de primates no humanos (NPH) se han utilizado como modelos de enfermedades óseas debido a las similitudes de su fisiología con la de los humanos. Los NHP tienen una homología genética considerable con los humanos, lo que permite el uso de numerosas sondas humanas para estudios genéticos. Además, desarrollan enfermedades óseas similares a las de los humanos, como la osteoporosis, diabetes y la pérdida ósea relacionada con la edad^{11,24,13,115}.

Los NHP se eligieron naturalmente para los procedimientos dentales por sus similitudes dentales en las dos denticiones (dientes temporales y permanentes). Incluso si la periodontitis no suele ocurrir de forma natural, puede producirse una acumulación de placa, que podría progresar a una inflamación gingival. Por lo tanto, son uno de los mejores modelos para procedimientos orales, incluida la cirugía de implantes dentales. Por otro lado, estas similitudes también se consideran una desventaja en la investigación fundamental donde los procedimientos tienden a ser lo más cortos

posibles, siendo la duración del protocolo en los NHP la más larga en comparación con todos los demás modelos.

Además, por razones éticas, de costos y dificultades de alojamiento, los NHP han dejado de usarse casi por completo¹⁰, de acuerdo con la legislación internacional, excepto para la evaluación de innovaciones importantes o nuevos tratamientos ya validados en otros modelos de animal grande. En consecuencia, la cantidad de estudios de investigación que utilizan NHP han disminuido muchísimo, con muy pocos artículos sobre procedimientos de implantes dentales, la mayoría publicados antes de 2015.

El primate no humano representa instintivamente el modelo animal más apropiado debido a sus características anatómicas, morfológicas y fisiológicas similares a las de humanos. Sin embargo, surgen claras consideraciones éticas en el uso de estas especies para fines quirúrgicos de investigación.

El respeto a las normas internacionales destinadas a impedir cualquier tráfico, los riesgos de enfermedades zoonóticas, los costos y el manejo exigente hacen que su utilización para los ensayos sea muy difícil^{2,115}. Además, incluso cumpliendo todos los requisitos anteriores, sigue siendo un gran desafío obtener suficientes animales para alcanzar un poder estadístico que nos aporte resultados fiables.

Las diferentes especies de monos y simios (titi, macacos, mono ardilla, babuino, y chimpancé) ofrecen una amplia gama de tamaños y pesos: desde aproximadamente 300 a 350 gramos para ciertos titis, a tamaños similares a los adolescentes humanos para chimpancés adultos.

Los primates no humanos poseen dentición temporal y permanente con una morfología de dientes y raíces que es cercana a la de los humanos con la notable excepción de los caninos. Además, las características curativas orales de los primates no humanos se asemejan estrechamente a los de los humanos, lo que hace que este modelo animal sea excepcionalmente adecuado en la investigación en osteointegración e implantes dentales.

Histológicamente, la estructura del periodonto también es similar a la observada en humanos. Estos animales forman placa microbiana y cálculos, pero rara vez exhiben una progresión de la inflamación gingival a enfermedades periodontales.

El babuino es una excepción, mostrando cierta susceptibilidad natural a la periodontitis que aumenta en gravedad con la edad¹¹⁶. Los primates no

humanos estuvieron involucrados en una cantidad notable de estudios de mandíbula. En los trabajos más antiguos, Mangano et al. compararon la formación ósea alrededor de dos superficies de implantes diferentes¹¹⁷. Watzak et al.¹¹⁸ mostraron la diferencia en la integración entre el tipo de tornillo y el tipo cilíndrico de implantes en un modelo de babuino, lo que demostró una integración mejorada para el tipo de tornillo.

Fugl et al. estudiaron los recubrimientos de fosfato de calcio de los implantes en estudios que demostraron a largo plazo que el recubrimiento no obstaculizó la osteointegración.¹¹⁹ El óxido poroso de titanio se probó en un modelo de mono cynomolgous por Huang et al. con gran éxito y demostró claramente la osteoconductividad del material¹²⁰. En otro estudio, Kohal et al. demostraron que el zirconio exhibió el mismo nivel de osteointegración y observaron la misma dimensión de tejido blando periimplantario que en el control de titanio¹²¹.

Es probable que la carga del implante sea el tema más importante cuando se utilizan modelos de primates no humanos en implantología. Los implantes se pueden insertar directamente después de una extracción dental o tras un período de tiempo que puede extenderse entre los dos procedimientos. La carga inmediata de los implantes dentales insertados en los nuevos sitios de extracción se propuso como un enfoque novedoso y en comparación con la carga posterior del implante. Mangano et al.¹²² estudiaron esto en un modelo de babuino. El porcentaje de contacto hueso-implante en los implantes sumergidos y de carga inmediata parecía ser similar. Carr et al. y Alabama¹²³, en otro estudio, demostraron que los períodos de espera más largos entre la extracción y la carga del implante es beneficiosa para la integración del implante. Suzuki et al.¹²⁴ obtuvieron un resultado más ambivalente en este campo. Encontraron que la remodelación ósea es diferente en las interfases implante hueso cargadas y descargadas.

Quaranta et al.¹²⁵ utilizaron macacos para probar la carga inmediata del implante y sus consecuencias sobre la mucosa periimplantaria. La tendencia general en la valoración del tiempo de carga es que los estudios más recientes que utilizan implantes novedosos logran mejores resultados con carga inmediata.

En primates no humanos, los estudios que abordaron la pérdida de la cresta alveolar son raros, lo que sugiere que otros modelos animales son más adecuados para evaluar los problemas de la cresta alveolar. Miranda et al.¹²⁶ abordaron la evaluación del aumento de la cresta alveolar después del uso quirúrgico de BMP. La osteogénesis por distracción fue examinada por

Boyne y Herford¹²⁷, quienes informaron sobre un regeneración ósea completa del suelo nasal y reborde alveolar.

Sah y Ratcliffe¹²⁸ notificaron que existe una necesidad sustancial de mejorar y crear los modelos animales estandarizados para la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa asociados con el sistema musculoesquelético. Especialmente los modelos animales grandes, son fundamentales para el paso preclínico de trasladar la investigación del laboratorio a la clínica. Consideramos que lo mismo es cierto para la odontología de implantes. Queda mucho por hacer para encontrar el lugar de cada modelo animal en una sinergia de enfoque incremental hacia una traslación a humanos. Además, para cada modelo animal, los modelos experimentales quirúrgicos incorporados necesitan ser investigados y descritos completamente, enumerando sus ventajas e inconvenientes.

Como **contribuciones más específicas** de cada uno de los modelos animales indicamos que:

- los **ratones** alterados genéticamente son adecuados para los modelos de predicción de implantes utilizados en pacientes con ciertas enfermedades, como la diabetes o la osteoporosis y este aspecto de los estudios en ratones debería estar más desarrollado en el futuro.
- la **rata**, sana o enferma, representa otro modelo de roedor de detección que nos proporciona datos con la ayuda de histología y tecnologías de imagen.
- el **conejo**, como modelo de selección, también permite combinar histología y pruebas biomecánicas.
- el **ovino** funciona como un gran modelo experimental comparativo debido a la posibilidad de insertar una gran cantidad de implantes, por ejemplo en su pelvis.
- el **minipig** es el modelo ideal para los estudios de regeneración ósea asociados con la odontología e implantes cuando se colocan en situaciones intraorales difíciles.
- el **perro** debe ser utilizado para estudios que aborden el tratamiento de la cavidad alveolar o se realicen bajo condiciones orales comprometidas.
- el **primate no humano**, particularmente el babuino, es un modelo de confirmación que debe reservarse para estudios sobre la carga ósea a través de implantes dentales.

En resumen, los modelos animales han sido imprescindibles en el desarrollo del conocimiento de la osteointegración y las tecnologías para su posterior aplicación en Clínica Humana gracias el uso de:

- Modelos animales para el estudio de los materiales, superficies y diseño de los implantes.
- Modelos animales para el estudio de la instalación de implantes dentales, tanto en el ámbito laboratorial in vitro como in vivo.
- Los estudios en modelos de implantes dentales intraorales bajo condiciones de carga y no carga o de implante sumergido y carga inmediata.

	Primates No-Humanos	Cerdo	Perro	Conejo	Ratas	Ratón
Especies más frecuentes	Baboon, Mandril, Macacos	Cerdo doméstico Minipigs: Hanford of Göttingenbr	Beagle	Neozelandés Whiterabbit	RataWistar, Rata Sprague Dawley.	C57/Negro/6
Edad	7 a 10 años	2 a 3 años	1 a 2 años	6 a 9 meses	2 to 3 meses	8 semanas
Protocolo	6 a 9 meses	12 meses	5 meses	2 a 4 semanas (hueso largo) Mas de 3 meses (hueso oral)	2 a 6 semanas (hueso largo) 2.5 meses (hueso oral)	4 semanas (hueso largo) 2 a 3 meses (hueso oral)
Peso	21.5 kg	Cerdo: 350 kg Mini-Pig: 35 a 95 kg	15 kg	5 a 6 kg	Sprague Dawley: 70 a 300 g RataWistar + de 500 g	30 g
Tamaño implante	Implante Humano	Implante Humano	Implante Humano	Implante Humano O Adaptado	Implante adaptado: 1,5 mm. diametro, 2,5 mm de longitud.	Implante adaptado: 2 to 3 diametro, mm. (hueso largo) 0.6 mm diameter, 2 mm longitud (maxilar)
Tendencia	Cayendo en Desuso	Exigencia Máximas condiciones Saludables Orales para su uso en cirugía	Periimplantitis, senos y estudios genéticos	Cayendo en Desuso	Enfermedades sistémicas (diabetes, hormonales), calidad de hueso pobre, facilidad de reproducción y uso.	Estudios genéticos, protocolos knock-out, peri-implantitis

Tabla. Sumario de especies y sus características, usadas en Osteointegración e Implantología (Tomada de: Nicolas Blanc-Sylvestre, Philippe Bouchard, Catherine Chaussain, and Claire Bardet Pre-Clinical Models in Implant Dentistry: Past, Present, Future Biomedicines. 2021 Nov; 9 (11): 1538.

- **Análisis cuantitativo del Implante endoóseo y su interfase en modelos animales.**
- **Evaluación Micro-CT en modelos animales** para valoración de la interfase implante-hueso.
- **Pruebas biomecánicas en modelos animales** para evaluar la resistencia interfaseal entre el hueso-implante e incluyen pruebas de torsión de extracción, expulsión, tracción y remoción.
- **Microscopía electrónica de barrido (SEM) 2D y 3D y microscopía electrónica de transmisión** para estudio de las muestras.
- **Técnicas de Biología Molecular para valoración de muestras de modelos animales:** interrogación de los tres procesos moleculares clave que en última instancia conducen clínicamente a la osteointegración observada, es decir, expresión de ADN, ARN y proteínas.
- **Bioingeniería Aplicada al estudio de muestras en modelos animales:** Estudios biomecánicos de fuerzas, tensiones y deformaciones a medida que se generan durante actividad masticatoria funcional o parafuncional de un paciente.
- **Análisis de elementos finitos para valorar datos resultantes de estudios en modelos animales:** Estudios recientes sugieren que una mejor comprensión de la respuesta ósea in vivo a la carga se puede lograr mediante el mapeo de las distribuciones reales de tensión deformación en la interfase hueso/implante.
- **Análisis estadístico de los resultados obtenidos tras el empleo de modelos animales.**

Bibliografía investigación animal en Osteointegración e Implantología

1. Hau J, Andersen L, Rye Nielsen B, Poulsen O. Laboratory animal models. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 1989; 16:7-9.
2. Pearce A, Richards R, Milz S, Schneider E, Pearce S. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *European Cells and Materials.* 2007; 13:1-10.
3. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M, Sennerby L. Evaluation of a new titaniumzirconium dental implant: a biomechanical and histological comparative study in the minipig. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2010.
4. Germanier Y, Tosatti S, Brogгинi N, Textor M, Buser D. Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A istomorphometric study in miniature pigs. *Clin. Oral Implants Res.* 2006; 17:251-7.
5. Kortegaard HE, Eriksen T, Baelum V. Periodontal disease in research Beagle dog an epidemiological study. *J. Small Animal Pract.* 2008; 49:610-6.
6. Choi K, Lozada J, Kan J, Lee SH, Kim CS, Kwon TG. Study of an experi-

- mental microthreaded scalloped implant design: proximal bone healing at different interimplant distances in a canine model. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2010; 25:681-9.
7. Coelho PG, Bonfante EA, Pessoa RS, Marin C, Granato R, Giro G et al. Characterization of five different implant surfaces and their effect on osseointegration: a study in dogs. *J. Periodontol.* 2011b; 82:742-50.
 8. Gottlow J, Sennerby L, Rosengren A, Flynn M. An experimental evaluation of a new craniofacial implant using the rabbit tibia model: part I. Histologic findings. *Otol. Neurotol.* 2010; 31:832-9.
 9. Sennerby L, Gottlow J, Rosengren A, Flynn M. An experimental evaluation of a new craniofacial implant using the rabbit tibia model: Part II. Biomechanical findings. *Otol. Neurotol.* 2010; 31:840-5.
 10. Pellegrini G, Seol Y, Gruber R, Giannobile W. Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *J. Dent. Res.* 2009; 88:1065-76.
 11. Bagi CM, Berryman E, Moalli MR. Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: implications for drug discovery. *Comparative Med.* 2011; 61:76-85.
 12. Jakse N, Payer M, Tangl S, Berghold A, Kirmeier R, Lorenzoni M. Influence of lowlevel laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep. *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18:517-24.
 13. Xu B, Zhang J, Brewer E, Tu Q, Yu L, Tang J, et al. Osterix enhances BMS Cassociatedosseointegration of implants. *J. Dent. Res.* 2009; 88:1003-7.
 14. Rahal MD, Delorme D, Brånemark PI, Osmond DG. Myelointegration of titanium implants: B lymphopoiesis and hemopoietic cell proliferation in mouse bone marrow exposed to titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2000; 15:175-84.
 15. Freilich M, M Patel C, Wei M, Shafer D, Schleier P, Hortschansky P, Kompali R, Kuhn L. Growth of new bone guided by implants in a murine calvarial model. *Bone.* 2008; 43:781-8.
 16. Simon Z, Deporter DA, Pilliar RM, Clokie CM. Heterotopic bone formation around sintered porous-surfaced Ti-6Al-4V implants coated with native bone morphogenetic proteins. *Implant. Dent.* 2006; 15:265-74.
 17. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs, *Clin. Oral Implants Res.* 1998; 9:137-50.
 18. Wang S, Liu Y, Fang D, Shi S. The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral dis.* 2007; 13:530-7.
 19. Stadlinger B, Lode AT, Eckelt U, Range U, Schlottig F, Hefti T, et al. Surface conditioned dental implants: an animal study on bone formation. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36:882-91.
 20. Stadlinger B, Ferguson S, Eckelt U, Mai R, Lode A, Loukota R, et al.

- Biomechanical evaluation of a titanium implant surface conditioned by a hydroxide ion solution. *Br. J.Oral Maxillofac. Surg.* 2010.
21. Schliephake H, Hefti T, Schlottig F, Gédet P, Staedt H. Mechanical anchorage and periimplant bone formation of surface-modified zirconia in minipigs. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37:818-28.
 22. Schlegel KA, Lang FJ, Donath K, Kulow JT, Wiltfang J. The monocortical critical size bone defect as an alternative experimental model in testing bone substitute materials. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2006; 102:7-13.
 23. Schlegel KA, Rupprecht S, Petrovic L, Honert C, Srour S, von Wilmowsky C et al. Preclinical animal model for de novo bone formation in human maxillary sinus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 108:37-44.
 24. Beppu K, Kido H, Watazu A, Teraoka K, Matsuura M. Peri-implant bone density in senile osteoporosis-changes from implant placement to osseointegration. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2011.
 25. Schliephake H, Hefti T, Schlottig F, Gédet P, Staedt H. Mechanical anchorage and periimplant bone formation of surface-modified zirconia in minipigs. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37:818-28.
 26. Haga M, Fujii N, Nozawa-Inoue K, Nomura S, Oda K, Uoshima K, et al. Detailed process of bone remodeling after achievement of osseointegration in a rat implantation model. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009; 292:38-47.
 27. Rinaldi JC, Arana-Chavez VE. Ultrastructure of the interface between periodontal tissues and titanium mini-implants. *Angle Orthod.* 2010; 80:459-65.
 28. Hou X, Weiler MA, Winger JN, Morris JR, Borke JL. Rat model for studying tissue changes induced by the mechanical environment surrounding loaded titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2009; 24:800-807.
 29. Wen B, Karl M, Pendry D, Shafer D, Freilich M, Kuhn L. An evaluation of BMP-2 delivery from scaffolds with miniaturized dental implants in a novel rat mandible model. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2011; 97:315-26.
 30. Ayukawa Y, Ogino Y, Moriyama Y, Atsuta I, Jinno Y, Kihara M, et al. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae. *J. Oral Rehabil.* 2010; 37:123-30.
 31. Ishibe T, Goto T, Kodama T, Miyazaki T, Kobayashi S, Takahashi T. Bone formation on apatite-coated titanium with incorporated BMP-2/heparin in vivo. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 108:867-75.
 32. Kohal RJ, Wolkewitz M, Hinze M, Han JS, Bächle M, Butz F. Biomechanical and histological behavior of zirconia implants: an experiment in the rat. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:333-9.
 33. Watanabe K, Okawa S, Kanatani M, Homma K. Surface analysis of commercially pure titanium implant retrieved from rat bone. Part 1: initial biological response of sandblasted surface. *Dent. Mater. J.* 2009; 28:178-84.

34. Dard M. Methods and interpretation of preclinical performance studies for dental implants. In: Boutrand JP: Biocompatibility and performance of medical devices. Cambridge, Woodhead Publishing Ltd, in press.
35. Hasegawa H, Ozawa S, Hashimoto K, Takeichi T, Ogawa T. Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2008; 23:237-246.
36. Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tibia: role of insulin. *Implant Dent.* 2003; 12:242-51.
37. Uchiyama H, Yamato M, Sasaki R, Sekine H, Yang J, Ogiuchi H, et al. In vivo 3D analysis with micro-computed tomography of rat calvaria bone regeneration using periosteal cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2011; 5:483-90.
38. Neyt J, Buckwalter J, Carroll N. Use of animal models in musculoskeletal research. *Iowa Orthop. J.* 1998; 18:118-23.
39. Yanni AE. The laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab. Anim.* 2004; 38:246-56.
40. Vidigal GM Jr, Groisman M, Gregório LH, Soares Gde A. Osseointegration of titanium alloy and HA-coated implants in healthy and ovariectomized animals: a histomorphometric study. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:1272-7.
41. Tsutsumi H, Katagiri K, Takeda S, Nasu T, Igarashi S, Tanigawa M, Mamba K. Standardized data and relationship between bone growth and bone metabolism in female Göttingen minipigs. *Exp. Anim.* 2004; 53:331-7.
42. Johansen T, Hansen HS, Richelsen B, Malmlöf K. The obese Göttingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp. Med.* 2001; 51:150-5.
43. Larsen MO, Rolin B, Wilken M, Carr RD, Svendsen O. High-Fat High-Energy feeding impairs fasting glucose and increases fasting insulin levels in the Göttingen minipig. Results from a pilot study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 967:414-23.
44. Larsen MO, Rolin B. Use of the Göttingen minipig as a model of diabetes, with special focus on type 1 diabetes research. *Lab. Animal Res. J.* 2004; 45:303-13.
45. Majzoub Z, Finotti M, Miotti F, Giardino R, Aldini NN, Cordioli G. Bone response to orthodontic loading of endosseous implants in the rabbit calvaria: early continuous distalizing forces. *Eur. J. Orthod.* 1999; 21:223-30.
46. Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Aldini NN, Fini M, Parrilli A, et al. Dose-dependent effect of adipose-derived adult stem cells on vertical bone regeneration in rabbit calvarium. *Biomaterials.* 2010; 31:3527-35.
47. Sicca CM, Corotti MV, Sgarbosa SH, Cestari TM, Cavalcanti MG, Ferreira PM, et al. Comparative histomorphometric and tomographic analysis of maxillary sinus floor augmentation in rabbits using autografts and xenografts. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2008; 86: 188-196.

48. Lambert F, Léonard A, Drion P, Sourice S, Layrolle P, Rompen E. Influence of spacefilling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. Autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clin. Oral Implants Res.* 2011; 22:538-45.
49. Masago H, Shibuya Y, Munemoto S, Takeuchi J, Umeda M, Komori T, Kuboki Y. Alveolar ridge augmentation using various bone substitutes—a web form of titanium fibers promotes rapid bone development. *Kobe J. Med. Sci.* 2007;53:257-63.
50. Freilich M, Shafer D, Wei M, Kompalli R, Adams D, Kuhn L. Implant system for guiding a new layer of bone. Computed microtomography and histomorphometric analysis in the rabbit mandible. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:201-7.
51. Higuchi Y, Kabasawa Y, Sato M, Kikuchi T, Aoki K, Ohya K, Maruoka Y, Omura K. Effect of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone formation in rabbit mandibular distraction models using beta-tricalcium phosphate. *Congenit. Anom.(Kyoto).* 2010; 50:95-104.
52. Hwang YJ, Choi JY. Addition of mesenchymal stem cells to the scaffold of platelet-rich plasma is beneficial for the reduction of the consolidation period in mandibular distraction osteogenesis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68:1112-24.
53. Oliveira RV, de Souza Nunes LS, Filho HN, de Andrade Holgado L, Ribeiro DA, et al. Fibrovascularization and osteogenesis in high-density porous polyethylene implants. *J.Craniofac. Surg.* 2009; 20:1120-4
54. Franke Stenport V, Johansson CB, Sawase T, Yamasaki Y, Oida S. FGF-4 and titanium implants: a pilot study in rabbit bone. *Clin. Oral Implants Res.* 2003; 14:363-368.
55. Pak H, Yeo I, Yang J. A histomorphometric study of dental implants with different surface characteristics. *J. Adv. Prosthodont.* 2010; 2:142-7.
56. Carmagnola D, Abati S, Celestino S, Chiapasco M, Bosshardt D, Lang N. Oral implants placed in bone defects treated with Bio-Oss, Ostim-Paste or PerioGlas: an experimental study in the rabbit tibiae. *Clin. Oral Implants Res.* 2008; 19:1246-53.
57. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg KE, Sennerby L. Effects of barrier membranes on bone resorption and implant stability in onlay bone grafts. An experimental study. *Clin. Oral Implants Res.* 1999; 10:267-77.
58. Lundgren AK, Sennerby L, Lundgren D, Taylor A, Gottlow J, Nyman S. Bone augmentation at titanium implants using autologous bone grafts and a bioresorbable barrier. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin. Oral Implants Res.* 1997; 8:82-9.
59. Ronold HJ, Ellingsen JE. The use of a coin shaped implant for direct in situ measurement of attachment strength for osseointegrating biomaterials surfaces. *Biomaterials.* 2002; 23:2201-9.
60. Giavaresi G, Chiesa R, Fini M, Sandrini E. Effect of a multiphasic anodic

- spark deposition coating on the improvement of implant osseointegration in the osteopenic trabecular bone of sheep. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2008; 23:659-68.
61. Langhoff J, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 37:1125-32.
 62. Ferguson S, Langhoff J, Voelter K, von Rechenberg B, Scharnweber D, Bierbaum S, et al. Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2008; 23:1037-46.
 63. Franchi M, Bacchelli B, Giavaresi G, De Pasquale V, Martini D, Fini M, et al. Influence of different implant surfaces on peri-implant osteogenesis: histomorphometric analysis in sheep. *J. Periodontol.* 2007; 78:879-88.
 64. Bacchelli B, Giavaresi G, Franchi M, Martini D, De Pasquale V, Trirè A, et al. Influence of a zirconia sandblasting treated surface on peri-implant bone healing: An experimental study in sheep. *Acta Biomater.* 2009; 5:2246-57.
 65. Junker R, Manders P, Wolke J, Borisov Y, Jansen J. Bone-supportive behavior of microplasma-sprayed CaP-coated implants: mechanical and histological outcome in the goat. *Clin. Oral Implants Res.* 2010; 21:189-200.
 66. Nikolidakis D, Meijer GJ, Oortgiesen DA, Walboomers XF, Jansen JA. The effect of a low dose of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) on the early bone-healing around oral implants inserted in trabecular bone. *Biomaterials.* 2009; 30:94-99.
 67. Swindel M, Surgery, anesthesia and experimental techniques in swine, Iowa, Iowa State University Press; 1998.
 68. Hönig J, Merten HA. Das Göttinger Miniatureschwein (GMS) als Versuchstier in der humanmedizinischen osteologischen Grundlagenforschung, *Z. Zahnärztl Implantol.* 1993; 2:244-54.
 69. Mosekilde L, Kragstrup J, Richards A. Compressive strength, ash weight, and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. *Calcif. Tissue Int.* 1987; 40:318-22.
 70. Mosekilde L, Weisbrode S, Safron J, Stills H, Jankowsky M, Ebert D, et al. Calciumrestricted ovariectomized Sinclair S-1 minipigs: an animal model of osteopenia and trabecular plate perforation. *Bone.* 1993; 14:379-82.
 71. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone-composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 1998; 139:663-70.
 72. Ma JL, Pan JL, Tan BS, Cui FZ. Determination of critical size defect of minipig mandible. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2009; 3:615-622.
 73. Nafei A, Danielsen C, Linde F, Hvid I. Properties of growing trabecular ovine bone. Part 1: Mechanical and physical properties. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2000; 82:910-20.
 74. Dvorak G, Reich K, Tangl S, Goldhahn J, Haas R, Gruber R. Cortical porosity

- of the mandible in an osteoporotic sheep model. *Clin. Oral Impl. Res.* 2011; 22:500-5.
75. Bartold P, Kuliwaba J., Lee V., Shah S., Marino V., Fazzalari N., Influence of surface roughness and shape on microdamage of the osseous surface adjacent to titanium dental implants. *Clin. Oral Impl. Res.* 2011; 22:613-8.
 76. Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, Ruther E, Otto F, Xavier S, et al. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *Cranio*. 2010; 28:571-9.
 77. Saffarzadeh A, Gauthier O, Bilban M, Bagot D'Arc M, Daculsi G. Comparison of two bone substitute biomaterials consisting of a mixture of fibrin sealant (Tisseel) and MBCP (TricOs) with an autograft in sinus lift surgery in sheep. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:1133-9.
 78. Sauerbier S, Stubbe K, Maglione M, Haberstroh J, Kuschnierz J, Oshima T, et al. Mesenchymal stem cells and bovine bone mineral in sinus lift procedures - an experimental study in sheep. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2010; 16:1033-9.
 79. Vlaminck L, Gorski T, Huys L, Saunders J, Schacht E, Gasthuys F. Immediate postextraction implant placement in sheep's mandibles: a pilot study. *Implant Dent.* 2008; 17:439-50.
 80. Rachmiel A, Aizenbud D, Peled M. Enhancement of bone formation by bone morphogenetic protein-2 during alveolar distraction: an experimental study in sheep. *J. Periodontol.* 2004; 75:1524-31.
 81. Schouten C, Meijer G, van den Beucken J, Spauwen P, Jansen J. A novel implantation model for evaluation of bone healing response to dental implants: the goat iliac crest. *Clin. Oral Implants Res.* 2010; 21:414-23.
 82. Stübinger S, Biermeier K, Bächli B, Ferguson S, Sader R, von Rechenberg B. Comparison of Er:YAG laser, piezoelectric, and drill osteotomy for dental implant site preparation: a biomechanical and histological analysis in sheep. *Lasers Surg. Med.* 2010; 42:652-61.
 83. Mosekilde L, Weisbrode S, Safron J, Stills H, Jankowsky M, Ebert D, et al. Calcium-restricted ovariectomized Sinclair S-1 minipigs: an animal model of osteopenia and trabecular plate perforation. *Bone.* 1993; 14:379-82.
 84. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J. Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 1998; 139:663-70.
 85. Ma JL, Pan JL, Tan BS, Cui FZ. Determination of critical size defect of mini-pig mandible. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2009; 3:615-622.
 86. Von Wilmowsky C, Stockmann P, Metzler P, Harsch IA, Amann K, Schlegel KA. Establishment of a streptozotocin-induced diabetic domestic pig model and a systematic evaluation of pathological changes in the hard and soft tissue over a 12-month period. *Clin. Oral Implants Res.* 2010; 21:709-17.
 87. Singer AJ, Taira BR, McClain SA, Rooney J, Steinhilber N, Zimmerman T, et

- al. Healing of mid-dermal burns in a diabetic porcine model. *J. Burn Care Res.* 2009; 30:880-6.
88. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, Cochran DL, Nolte LP. Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1998a; 13:611-9.
 89. Fenner M., Vairaktaris E., Fischer K., Schlegel K., Neukam F., Nkenke E. Influence of residual alveolar bone height on osseointegration of implants in the maxilla: a pilot study. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:555-9.
 90. Fenner M., Vairaktaris E., Stockmann P., Schlegel K., Neukam F., Nkenke E. Influence of residual alveolar bone height on implant stability in the maxilla: an experimental animal study. *Clin. Oral Implants Res.* 2009b; 20:751-5.
 91. Buser D, Broggin N, Wieland M, Schenk R, Denzer A, Cochran D, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface, *J. Dent. Res.* 2004; 83:529-33.
 92. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M, Bosshardt DD, Buser D. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2009; 90:171-81.
 93. Hennet P., Review of studies assessing plaque accumulation and gingival inflammation in dogs. *J. Vet. Dent.* 1999; 16:23-9.
 94. Kortegaard HE, Eriksen T, Baelum V. Periodontal disease in research Beagle dog - an epidemiological study. *J. Small Animal Pract.* 2008; 49:610-6.
 95. Kolonidis SG et al. Osseointegration on implant surfaces previously contaminated with plaque. An experimental study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.* 2003; 14:373-380.
 96. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.* 2008; 19:182-7.
 97. Coelho PG, Freire JN, Granato R, Marin C, Bonfante EA, Gil JN et al. Bone mineral apposition rates at early implantation times around differently prepared titanium. Note worthy abstracts of the current literature. 2011 vol.106, 2:138.
 98. Choi K, Lozada J, Kan J, Lee SH, Kim CS, Kwon TG. Study of an experimental microthreaded scalloped implant design: proximal bone healing at different interimplant distances in a canine model. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2010; 25:681-9.
 99. Decker J, Lee J, Cortella C, Polimeni G, Rohrer M, Wozney J et al. Evaluation of implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 and vacuumdried. *J Periodontol.* 2010; 81(12):1839-49.
 100. Lee J, Tran Q, Seeba G, Wikesjö U, Susin C. The critical-size supraalveolar periimplant defect model: reproducibility in histometric data acquisition of alveolar bone formation and osseointegration. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36:1067-74.

101. Stavropoulos A, Wikesjö U. Influence of defect dimensions on periodontal wound healing/regeneration in intrabony defects following implantation of a bovine bone biomaterial and provisions for guided tissue regeneration: an experimental study in the dog. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37: 534-43.
102. Schwarz F, Sager M, Ferrari D, Herten M, Wieland M, Becker J. Bone regeneration in dehiscence-type defects at non-submerged and submerged chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35:64-75.
103. Schwarz F, Sager M, Kadelka I, Ferrari D, Becker J. Influence of titanium implant surface characteristics on bone regeneration in dehiscence-type defects: an experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37:466-73.
104. Jovanovic S, Hunt D, Bernard G, Spiekermann H, Wozney J, Wikesjö U. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin. Oral Impl. Res.* 2007; 18:224-30.
105. Wikesjö U, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Shanaman R, Rohrer M et al. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: histologic observations. *J. Clin. Periodontol.* 2008a; 35:1001-10.
106. Wikesjö U, Xiropaidis A, Qahash M, Lim W, Sorensen R, Rohrer M et al. Bone formation at recombinant human bone morphogenetic protein-2-coated titanium implants in the posterior mandible (Type II Bone) in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2008b; 35:985-91.
107. Araújo M., Sonohara M., Hayacibara R., Cardaropoli G., Lindhe J., Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29:1122-31.
108. Araújo M., Sukekava F., Wennström J., Lindhe J., Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clin. Oral Impl. Res.* 2006; 17:615-24.
109. Araújo M., Wennström J., Lindhe J., Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin. Oral Impl. Res.* 2006; 17:606-14.
110. Botticelli D, Persson L, Lindhe J, Berglundh T. Bone tissue formation adjacent to implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *Clin. Oral Impl. Res.* 2006; 17:351-8.
111. Araújo M, Lindhe J. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation. An experimental study in the dog. *Clin. Oral Impl. Res.* 20, 2009; 545-9.
112. Schwarz F, Jepsen S, Herten M, Sager M, Rothamel D, Becker J. Influence of different treatment approaches on non-submerged and submerged healing of ligature induced peri-implantitis lesions: an experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* 2006; 33:584-95.

113. Schwarz F, Herten M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin. Oral Implants Res.* 2007; 18:161-70.
114. Dard M. Methods and interpretation of preclinical performance studies for dental implants. In: Boutrand JP: *Biocompatibility and performance of medical devices.* Cambridge, Woodhead Publishing Ltd, in press.
115. Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: a review. *Open Dent. J.* 2010; 4:37-47.
116. Miller D, Aufdemorte T, Fox W, Waldrop T, Mealey B, Brunsvold M. Periodontitis in the baboon: a potential model for human disease. *J. Periodontal Res.* 1995; 30:404-9.
117. Mangano C, Perrotti V, Iezzi G, Scarano A, Mangano F, Piattelli A. Bone response to modified titanium surface implants in nonhuman primates (*Papio ursinus*) and humans: Histologicalevaluation. *J. Oral Implantol.* 2008; 34:17-24.
118. Watzak G, Zechner W, Ulm C, Tangl S, Tepper G, Watzek G. Histologic and histomorphometric analysis of three types of dental implants following 18 months of occlusal loading: a preliminary study in baboons. *Clin. Oral Implants Res.* 2005; 16:408-16.
119. Fügl A, Ulm C, Tangl S, Vasak C, Gruber R, Watzek G. Long-term effects of magnetron-sputtered calcium phosphate coating on osseointegration of dental implants in non-human primates. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20:183-8.
120. Huang Y, Xiropaidis A, Sorensen R, Albandar J, Hall J, Wikesjö U. Bone formation at titanium porous oxide (TiUnite) oral implants in type IV bone. *Clin. Oral Implants Res.* 2005; 16:105-11.
121. Kohal R, Weng D, Bächle M, Strub J. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment *J. Periodontol.* 2004; 75:1262-8.
122. Mangano C, Piattelli A, Mangano F, Perrotti V, Iezzi G. Immediate loading of modified acid etched dental implants in postextraction sockets: a histological and histomorphometrical comparative study in nonhuman primate *Papio ursinus.* *Implant. Dent.* 2009; 18:142-50.
123. Carr A, Larsen P, Gerard D. Histomorphometric comparison of implant anchorage for two types of dental implants after 3 and 6 months' healing in baboon jaws. *J. Prosthet. Dent.* 2001; 85:276-80.
124. Suzuki J, Misch C, Sharawy M, Sarnachiaro O, Sarnachian G, Mota L, et al. Clinical and histological evaluation of immediate-loaded posterior implants in nonhuman primates *Implant Dent.* 2007; 16:176-86.
125. Quaranta A, Piattelli A, Scarano A, Quaranta M, Pompa G, Iezzi G. Light-microscopic evaluation of the dimensions of peri-implant mucosa around immediately loaded and submerged titanium implants in monkeys. *J. Periodontol.* 2008; 79:1697-703.

126. Miranda D, Blumenthal N, Sorensen R, Wozney J, Wikesjö U. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons. *J. Periodontol.* 2005; 76:210-20.
127. Boyne P, Herford A. Distraction osteogenesis of the nasal and antral osseous floor to enhance alveolar height. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004; 62:123-30.
128. Sah R, Ratcliffe A. Translational models for musculoskeletal tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2010; 16:1-3.

6. INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN IMPLANTOLOGÍA DENTAL

La investigación clínica en seres humanos tiene como objetivo la acumulación de conocimiento generalizable para comprender y mejorar la salud y el bienestar humanos. Está generalmente precedido por la investigación preclínica para establecer algunas “medidas de resultado” o puntos finales de la investigación clínica planificada. Se trata de un conjunto de actividades para probar una hipótesis, permitir extraer conclusiones y por lo tanto, contribuir a la recopilación de conocimiento generalizable útil para otros.

La investigación clínica debe distinguirse de la práctica clínica porque sus propósitos y los objetivos son bastante diferentes. El propósito de la práctica clínica es diagnosticar, prevenir, tratar o atender una enfermedad o condición en un individuo o grupo de individuos, con el objetivo de satisfacer las necesidades de ese individuo y beneficiarlo. Por otro lado, en la investigación clínica, los investigadores reclutan pacientes con las características predeterminadas, administran el tratamiento(s) y recopilan datos sobre la salud de los pacientes durante un período definido. Los sujetos de la investigación puede o no beneficiarse de la participación, pero el objetivo de dicha investigación es servir a un bien común o colectivo generando conocimiento útil para mejorar la atención médica.

Recientemente, varias marcas de implantes dentales han sido muy bien estudiadas durante cinco años o más². Sin embargo, el mercado de los implantes dentales ha experimentando un cambio rápido y las empresas de

implantes dentales continúan lanzando nuevas marcas sin ninguna documentación clínica. La documentación clínica parece poco importante para tales empresas porque pueden comercializar sus productos con éxito sin perder tiempo y recursos en investigación clínica. En cambio, estas empresas publican artículos pseudocientíficos para proporcionar algunos datos sin relevancia clínica solo para respaldar sus productos^{1,2,3}.

Además, no se necesitan estudios clínicos para la mayoría de los implantes o pilares de acuerdo con agencias reguladoras de la Unión Europea y Estados Unidos de América. Por ejemplo, la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU.⁴ establece: *“De acuerdo con las normas menos onerosas y las disposiciones de la Ley de Modernización de la FDA de 1997, la Agencia se basará en pruebas de laboratorio y/o animales en lugar de requerir estudios clínicos para nuevos dispositivos a menos que haya una justificación específica para solicitar información clínica para respaldar una determinación de equivalencia sustancial”*⁵.

Lo que se busca es una serie de pruebas preclínicas sensibles y controla-

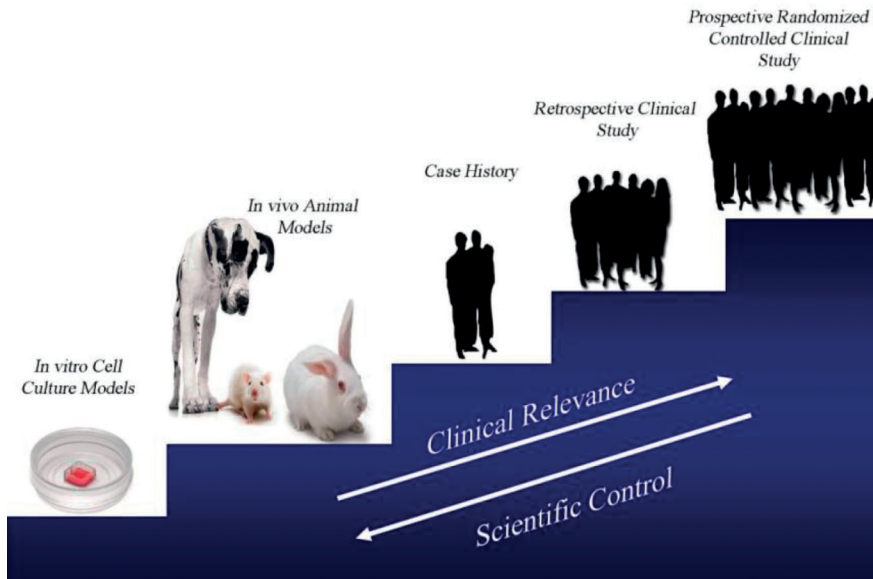


Figura - Abordaje jerárquico para valorar nuevos materiales y tecnologías en osteointegración y aplicaciones de los implantes dentales. (Tomada de: Bilal Al-Nawas, Joanne N. Walton, Wilfried Wagner and Ahmed M. Ballo. “Introduction to Clinical Research in Implant Dentistry. Implant Dentistry Research Guide” ISBN: 978-1-61942-447-0 Editor: Ahmed Ballo © 2012 Nova Science Publishers, Inc.)

das. pruebas que predicen los resultados clínicos y son paralelas al conjunto de resultados de los parámetros clínicos. Los métodos tradicionales para tales pruebas preclínicas son modelos animales in vivo y modelos de cultivo celular in vitro. Sin embargo, desde una perspectiva clínica, el más simple informe de un caso es más relevante que la mayoría de los datos de animales o in vitro^{5,6,7,8}.

Se han realizado pocos ensayos clínicos controlados aleatorios de implantes orales para responder a preguntas clínicas específicas. Entre estas, las preguntas principales se relacionan con los protocolos de carga, superficies y diseños de implantes, técnicas quirúrgicas y números de implantes necesarios para apoyar diferentes tipos de prótesis^{9,10,11,12}.

De hecho, en mi práctica clínica en Odontología Humana tomé dos decisiones, que quizás no tenían en aquel entonces mucha evidencia clínica, pero sí soporte laboratorial in vivo y en animales que fueron:

1. El uso rutinario de empastes de composite sustituyendo a los de amalgama.
2. El uso clínico de implantes dentales.

Ambas decisiones fueron correctas y lo demuestra el éxito de ambas técnicas, ahora sí rutinarias, en odontología humana.

Se pueden emplear varios tipos de diseños de estudios clínicos para investigar las cuestiones sobre implantes dentales. Dicha investigación puede clasificarse como no *experimental* (es decir, descriptiva o estudios observacionales) y *clínica* (es decir, estudios de posibles tratamientos). El primero incluye informes y estudios de cohortes, de casos y controles, transversales y ecológicos, y el segundo incluye ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados^{11,12,13,14}.

Bibliografía investigación clínica en Odontología e Implantes

1. Carl Misch, "Implantología Contemporanea" Ed. Elsevier 3ª ed. Barcelona, 2009.
2. Sutherland SE. Evidence-based Dentistry: Part IV. Research design and levels of evidence, J Can Dent Assoc 2001; 67:375-8.
3. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a tenyear period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. 1977; 16,1-132.

4. U.S. Dept. of Health and human services. Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance>.
5. Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2—review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int. J. Prosthodont.* 2004; 17:544-64.
6. Gift HC. Values of selected qualitative methods for research, education, and policy. *J. Dent Educ.* 1996; 60:703-8.
7. Brunette DM. *Critical thinking: understanding and evaluating dental research.* 2nd ed. Hanover Park: Quintessence; 2007.
8. Denzin NK, Lincoln YS. Eds. *The landscape of qualitative research.* 3rd ed. Thousand Oaks, CA: Sage; 2008.
9. Patton, MQ. *Qualitative research and evaluation methods.* 3rd ed. Newbury Park, CA: Sage; 2001.
10. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice.* Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2000.
11. Bekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology biostatistics and preventive medicine.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996.
12. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FJ. Cohort studies: prospective versus Retrospective. *Nephron Clin Pract.* 2009; 113:c214-c217.
13. Thadani R, Tonelli M. Cohort studies: marching forward. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1:1117-23.
14. Schultz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ.* 2010; 340:698-702.

7. EPÍLOGO

Perspectivas para modelos animales

El marco de las 3R redefinió las aplicaciones de modelos animales en Implantología al repensar por completo nuestra forma de investigar. Aunque los estudios in vivo siguen siendo esenciales para investigar los desafíos específicos en implantología, los enfoques in vitro juegan un papel principal en el desarrollo de protocolos.

La superposición de diagramas por tamaño de modelo (pequeño o grande) muestra que los modelos dentro de cada categoría ofrecen características similares. Curiosamente, al calificar criterios comparables para cada modelo, aunque los ratones son pequeños, el modelo de ratón parece tener numerosas ventajas para los estudios de implantes y los modelos in vitro/en silicio y los análisis de las propiedades de los biomateriales ocupan los primeros lugares, destacando su gran potencial en el campo de la Implantología dental.

Los estudios in vitro basados en células animales o humanas sobre superficies modificadas de implantes dentales permiten la evaluación de la toxicidad y la caracterización de la adhesión de los osteoblastos al implante, o el impacto de cualquier paso de procesamiento adicional en la superficie del implante. Por ejemplo, cuando se desarrolla un nuevo tratamiento con nanopartículas, se necesitan estudios in vitro para probar la viabilidad del tratamiento con implantes durante la interacción celular. Se necesitan estu-

dios similares para probar recubrimientos bioactivos o peptídicos, o la incorporación de antibióticos o factores de crecimiento como las proteínas morfogenéticas óseas.

Los estudios *in vitro* también pueden evaluar el impacto de determinados métodos clínicos en un dispositivo. Al aplicar un procedimiento directamente al implante, como podría ser el efecto de varios métodos de pulido sobre la colonización bacteriana, esto puede reducir la necesidad de un modelo animal y puede ser más fácil concentrarse en la interacción de interés.

Dado que el titanio es el principal material utilizado en la cirugía de implantes dentales, los experimentos se han centrado principalmente en polvo de titanio o discos de titanio.

Se demostró que algunas superficies inducen la generación de partículas tóxicas, siendo ciertas superficies más nocivas que otras para las células epiteliales orales. También se han probado biocompatibilidad celular y propiedades mecánicas de otros materiales como el zirconio para la fabricación de implantes.

A finales de la década de 1990, para cuestiones más biológicas, se desarrollaron modelos *in vitro* para evaluar la posibilidad de responder a preguntas simples sin el uso de animales. Estos modelos fueron relevantes para estudiar: la reacción de los microorganismos a la presencia de implantes, la reacción de los microorganismos asociados a los implantes a los antimicrobianos y por último, la reacción de los tejidos del huésped ante la presencia de implantes contaminados con microorganismos y para el análisis de la resistencia a los antibióticos.

Los estudios *in vitro* se han aplicado posteriormente a los problemas de hipersensibilidad y respuestas inmunitarias y proinflamatorias.

Los Implantes completos o los chips de titanio se utilizan en cultivos celulares en presencia de bacterias, lo que permite el análisis de la adhesión bacteriana y la construcción de biopelículas. Una vez que el biofilm es estable, se puede agregar clorhexidina²⁰ o antibióticos al medio para observar su evolución. En el mismo proceso, los implantes infectados pueden ponerse en contacto con células animales o humanas para estudiar su interacción.

Una vez demostrada la biocompatibilidad y la citotoxicidad, los protocolos de pruebas físicas y mecánicas pueden evaluar la resiliencia a diferen-

tes cargas en modelos de precarga, controlando numerosas variables relacionadas con la conexión implante-pilar, como la fuerza utilizada para apretar los tornillos, capacidad para soportar una carga a largo plazo (evaluada mediante pruebas de fuerza directa) y ciclo de masticación (simulado por una boca artificial). Además, se pueden realizar comparaciones estéticas en términos de visibilidad del titanio del pilar.

Finalmente, se deben usar modelos in vitro en lugar de animales para estudiar la mejora y/o el desarrollo de tecnologías futuras, como la navegación guiada por computadora para la colocación de implantes, procedimientos con láser o comparaciones entre diferentes métodos de escaneo.

Los avances biológicos en animales grandes han reducido la brecha entre las aplicaciones de modelos de animales grandes y pequeños, ya que ahora es posible realizar análisis genéticos en perros mientras que antes solo era posible en modelos de animales pequeños y al mismo tiempo, la tecnología ha permitido reducciones en el tamaño de los instrumentos, por lo que la fabricación de pequeños implantes es compatible con el tamaño del ratón. Las distinciones entre estos dos grupos son pequeñas, pero las especificidades de los modelos de implantes dentales permiten decisiones racionales con respecto a su uso para maximizar el impacto científico y los beneficios.

Por último, pero no menos importante, hoy en día cualquier proceso de toma de decisiones relacionado con el sacrificio de animales en la investigación plantea la cuestión clave de su necesidad científica, especialmente en el desarrollo de protocolos de implantes dentales relacionados con cirugías electivas. Recientemente se han hecho esfuerzos considerables para reemplazar los estudios en animales con estudios in vitro, que permiten la caracterización mecánica y física de implantes dentales. Por lo tanto, cuando surge la cuestión del uso de animales en la investigación de la cirugía de implantes en la actualidad, siempre debe seguir otra pregunta: ***“¿podemos hacer otra cosa?”***.

En 2010, el Parlamento Europeo emitió una directiva que aún está vigente: *“El uso de primates no humanos debe permitirse solo en aquellas áreas biomédicas esenciales para el beneficio de los seres humanos, para las cuales aún no existen otros métodos alternativos de reemplazo disponibles”*.

Además, existen riesgos asociados con la manipulación debido a la posibilidad de transmisión de enfermedades zoonóticas, pero también respuestas biológicas y conductuales debido a factores estresantes como la separación del entorno familiar.

Finalmente, sin embargo, debe admitirse que el paso hacia pruebas sin animales debe promoverse y acelerarse en la medida de lo posible y ello no supone una forma de escapar por completo de los dilemas éticos y científicos. Un problema será elegir un camino lógico e inteligente a través de un enorme número de posibilidades, siendo elaborado y complicado a medida que se producen nuevos desarrollos.

“La mejor manera de responder una pregunta hoy, casi seguro que no será la mejor manera de responderla mañana, la próxima semana o el próximo año”. Será esencial el uso de estrategias de pruebas integradas e inteligentes en la predicción del peligro tóxico. Sin duda, las nuevas tecnologías ofrecen muchas posibilidades emocionantes, pero **¿somos lo suficientemente buenos para realmente cosechar sus beneficios, en el interés del bienestar humano y animal?**

Muchas gracias a este honor que ustedes mis queridos y queridas académicas me han permitido tener de pertenecer a nuestra Real Academia de Doctores. Espero no defraudarles dedicándome lo máximo posible a esta importantísima y ya centenaria institución.

A través de este discurso, que por fin finaliza, les he intentado transmitir como en nuestro País y a lo largo de mas de 50 años hemos conseguido aunar y estudiar el fenómeno de la Osteointegración gracias a las investigaciones y a la demostración clínica de los resultados de los implantes dentales que suponen una evidencia clínica de importancia y una aceptación actual extraordinaria. En la actualidad estamos en el ranking mundial más alto de consumidores de implantes dentales.

El sueño de los odontólogos de sustituir un diente ausente por otro fijo se ha cumplido, lo mismo que rehabilitar toda una boca con una prótesis completa fija. Todo ello se ha conseguido por la investigación traslacional laboratorial, animal y clínica, llevadas a la odontología humana.

¿Hemos conseguido el implante ideal, que cumpla su función masticatoria, estética y biodinámica durante toda la vida del individuo? No. Falta mucho que investigar y demostrar clínicamente.

Como decía San Francisco de Asís, Patrón de la Veterinaria, **“Comienza por hacer lo que es necesario, después lo que es posible y de repente estarás haciendo lo imposible”.**

HE DICHO

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. DR. D. EMILIO ESPINOSA VELAZQUEZ

8. LAUDATIO por el Excmo. Sr. Dr. D. Emilio Espinosa Velazquez

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España; Excmas. Sras. y Sres. Académicos; Familia del Profesor San Román. Sras. y Sres.

Deseo comenzar expresando mi agradecimiento al Presidente y a la Junta Directiva de la Academia por haberme propuesto para realizar el *laudatio* de ingreso en nuestra institución del Profesor Dr. D. Fidel San Román Ascaso, encargo que para mi supone un gran honor y satisfacción.

Los Excmos. Académicos que apoyaron su candidatura, fueron: el Dr. D. José Javier Etayo Gordejuela, de la Sección de Ciencias Experimentales y Secretario General de la Academia; el Dr. D. Antonio González González, Presidente de la Sección de Medicina, y el Dr. D. Emilio Espinosa Velázquez, como Académico y Presidente de la Sección de Veterinaria.

Son muchos años de relación personal en la Universidad, en los que he podido constatar su amplia formación universitaria, capacidad de trabajo, de gestión y de organización. Sus aportaciones tanto docentes como investigadoras lo sitúan como un referente de excelencia en el marco de su especialización.

En este Acto de ingreso, la RADE incorpora a la Sección de Veterinaria a un excelente: profesor, investigador, clínico y científico, con un amplio y excelente curriculum interdisciplinar, como veremos al comentar su formación y meritos.

Suele ser habitual en este Acto, exponer los méritos del nuevo Académico, así como comentar algunos datos biográficos y aspectos relacionados con su discurso.

Datos biográficos y curriculares del nuevo Académico:

El Dr. D. Fidel San Román Ascaso, nació en Huesca, cursando sus primeros estudios en el Colegio San Bernardo de Salesianos. Su padre Fidel, natural de Borau, comenzó como Veterinario Titular en primer lugar en Lupiñen, donde conoció a su esposa Julita que ejercía Magisterio; posteriormente fue sucesivamente Veterinario en: Sesa, Sariñena y Huesca.

Fidel y Julita, fueron los artífices de la educación y formación de sus cuatro hijos (Carmen, Fidel, Francisco y Carlos), a través del magisterio materno y en el caso de Fidel, además por la vocación veterinaria, transmitida por su padre y dedicación al trabajo. Fidel, contrajo matrimonio con María Pilar Llorens Pena, siendo sus hijos Fidel y José Javier.

María Pilar Llorens Pena, Medico y Odontóloga, es Dra. por la Universidad de Zaragoza, cuya Tesis Doctoral sobre: “Estudio de las variaciones séricas de SDH, LDH, GPT, GOT, GGT, en sangre de vena suprahepática de perros sometidos a sobrecarga de etanol, acetaldehido o acetato, por vía porta”, obtuvo en 1986, la máxima calificación de Apto Cum Laude, Tesis de un gran interés científico y clínico y de la que como Director, guardo un gran recuerdo por la magnífica realización llevada a cabo por Maria Pilar Llorens.

La trayectoria profesional de la Dra. Llorens, es haber sido Profesora Titular en la Universidad Autónoma de Barcelona y Profesora Titular en la Universidad Complutense de Madrid, en la que, como especialista en Radiología, realizó una excelente actividad.

Fidel San Román Llorens, es Dr. en Veterinaria, continuando la trayectoria familiar, ejerciendo en Zaragoza la Traumatología y Ortopedia en Animales de Compañía, actividad que compagina como Profesor Asociado en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza. José Javier San Román Llorens, es Dr. en Medicina, ejerciendo en Madrid, su especialidad en Oftalmología, en la que es un eminente y reconocido especialista.

Finalmente, unas palabras para Francisco Javier, hijo de José Javier y nieto de Fidel, amante de los animales y futuro de la “saga” San Román como Médico o Veterinario.

El Dr. D. Fidel San Román Ascaso, Académico Electo, de la Real Academia de Doctores de España, con la medalla número 10 y en la Sección 10 de Veterinaria. Presenta de forma resumida los siguientes méritos:

El Dr. San Román, inició su formación junto a su padre, quien le transmitió su auténtica vocación para ser veterinario. Comenzó cursando Veterinaria en la Universidad de Zaragoza, finalizando la Licenciatura en 1978 con Sobresaliente y Premio Extraordinario.

En 1977, siendo alumno de Cirugía en la Facultad de Veterinaria, sintió una especial vocación por la investigación en Cirugía Experimental.

En la Universidad de Zaragoza y con sede en el Departamento de Cirugía y Reproducción existía el Instituto Experimental de Cirugía y Reproducción, en el que se desarrollaba una importante actividad investigadora con diferentes grupos de la Facultad de Medicina de Zaragoza y una importante actividad docente, ya que se impartía entre otros, el Título Oficial de Especialista en Cirugía Animal Aplicada y Experimental. Decide matricularse en Medicina y compaginar sus estudios con los Veterinaria.

En el último curso de Veterinaria como alumno interno en el Departamento y en el Instituto Experimental de Cirugía y Reproducción (IECR), de la Universidad de Zaragoza, participa en las actividades que grupos de médicos y veterinarios realizaban. Citaremos los estudios de: trasplantes de islotes de páncreas (Prof. Usón); poligrafía de parámetros en animales sometidos a hipertensión intracraneal (Prof. Calatayud); colocación de implantes dentales y su osteointegración (Dr. Montolío); trasplantes de intestino (Prof. García Gil), entre otros.

En 1978 se incorpora como Ayudante de Cirugía e inicia su Tesis en Odontología Veterinaria. Obtiene el grado de Doctor en 1981⁷⁷ en la Universidad de Zaragoza, con la Tesis sobre “Endodoncia y Prótesis dental en el perro”, con el título “Tratamiento protésico de las fracturas coronarias de la mitad distal del canino de 14 perros”, obteniendo la calificación de sobresaliente “cum laude” y siendo el inicio de su actividad investigadora en Odontología Veterinaria y Experimental.

Comienza en 1978 su carrera docente en la Universidad de Zaragoza como Ayudante (1978-1981), obteniendo por oposición en 1981, la plaza de Profesor Titular de Cirugía, en la Facultad de Veterinaria de la U.Z., puesto en el que continuara hasta 1985.

En 1982, finaliza en la Universidad de Zaragoza los estudios de Medicina, y obtiene el título de Licenciado en Medicina y Cirugía, con Sobresaliente.

Se matricula en el IECR, en Cirugía Animal, Aplicada y Experimental, que se impartía para médicos, veterinarios y biólogos, durante un curso académico y obtiene con la calificación de Sobresaliente, el Título Oficial de Especialista en Cirugía Animal Aplicada y Experimental.

En su calidad de Profesor Titular de Universidad, desde la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) le ofrecen hacerse cargo de la docencia de Cirugía Veterinaria en su nueva Facultad de Veterinaria. En 1985, se traslada a la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y en 1989 obtiene por oposición la Cátedra de Cirugía en la Facultad de Veterinaria; fueron años muy intensos de Gestión, Docencia e Investigación.

En la Facultad de Veterinaria de Barcelona, desempeñó además los cargos de: Vicedecano de Infraestructura, (1986-1988) y Director del Departamento de Patología Animal de la UAB (1988-1989).

En el ámbito de la Docencia y a parte de la de grado, desarrolló la primera edición del Título propio de Especialización en Oftalmología Veterinaria que contó entre sus profesores con la colaboración del Profesor Joaquín Barraquer y el personal de su clínica.

Por nombrar alguna de las investigaciones llevadas a cabo en la Clínica Veterinaria de la UAB destacaremos una en Cirugía Fetal con el Servicio de Pediatría del Hospital Clinic de Barcelona.

En 1989, informado del importante proyecto de Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid y enterado de la salida a Concurso-oposición de una Cátedra de Cirugía de Veterinaria, se presenta y obtiene por oposición la Cátedra de Cirugía Veterinaria en dicha Facultad, puesto en el que continúa en la actualidad.

En la Facultad de Veterinaria de la UCM, ha sido: Vicedecano de Hospital de la Facultad de Veterinaria (1990-1998) y primer Director del Hospital Clínico Veterinario de Madrid, primero en la península ibérica, desde 1998 hasta 2001.

Tras su incorporación a la Cátedra de la UCM inicia una actividad de colaboración con el Grupo de Investigación del Profesor Luis Munuera, jefe de Servicio de Traumatología de la Paz y miembro de la Fundación AO, quien le propone realizar actividades en dicha Fundación. Resultado de esta

colaboración fue la impartición de dos primeros cursos en Madrid de AO de Veterinaria Básico y de Veterinaria. Avanzado.

Su relación con el Prof. Munuera y con AO, le facilitó obtener una plaza de representante de AO Veterinaria en la Asociación Española de AO, integrado por médicos traumatólogos, cirujanos maxilofaciales y veterinarios, al igual que en AO Suiza. En la actualidad el Prof. San Román es patrono de la Fundación AO España (AOE) junto con dos patronos de AO Trauma y un patrono de Cirugía Maxilofacial.

A parte de su docencia en el grado de Veterinaria, puso en marcha en la UCM, siendo su creador y director de los títulos propios de especialización en Traumatología y Ortopedia en Pequeños Animales (16 ediciones) y de Odontología y Cirugía Maxilofacial Veterinaria (6 ediciones). Son cursos presenciales de posgrado para pocos alumnos (14) eminentemente teórico-prácticos y aplicados a la actividad profesional. Tienen una duración de un curso académico, una semana al mes y 300 horas el primero y 340 horas el segundo, de docencia teórico practica, por alumno.

En el campo de la Investigación y desde entonces ha colaborado con muchos grupos de investigación, la mayoría de médicos y odontólogos. Uno de los primeros fue el desarrollado junto la Dra. Pilar Rubio, de la Clínica La Princesa, de Madrid sobre osteogénesis por distracción en Beagle.

Colaboró con Cirugía Torácica del Hospital Puerta de Hierro, con el Centro Experimental de la Paz, y con la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital Gómez Ulla de la Defensa en Madrid. En este último centro ha desarrollado durante más de 20 años, la mayoría de su actividad en investigación con médicos, cirujanos orales y maxilofaciales y veterinarios. También aquí, impartió durante diez años cursos de Microcirugía para neurocirujanos, dermatólogos, urólogos, traumatólogos, odontólogos y diversas especialidades quirúrgicas que precisaban de esta formación.

Durante los primeros años en Madrid aprovecho para estudiar Odontología. Lo cual le permitió tener una amplia formación en el área de Odontología y en Cirugía Oral y Maxilofacial Humana. Además, los años en la Facultad de Odontología le supuso compartir con profesores, la mayoría de ellos médicos estomatólogos, conocimientos e investigaciones.

Siendo Licenciado en Odontología con Sobresaliente (en 1996) por la Facultad de Odontología de la UCM, obtiene también los títulos de: Diplomado en Implantología y Rehabilitación Oral, por el European Jury

for Implantology and Rehabilitation en 1997 y Diplomado en Odontología Veterinaria, por el European Veterinary Dental College en 1998.

Sus investigaciones se han desarrollado en las tres Facultades en la que ha estado (1978-2022...): Universidad de Zaragoza (UZ), Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y Universidad Complutense de Madrid (UCM) y además durante 20 años en el Servicio de Cirugía Experimental del Hospital de la Defensa Gómez Ulla.

Ha desarrollado un total de 40 proyectos de investigación: 14 proyectos de ellos, nacionales e internacionales. 20 proyectos de investigación en el Hospital Militar Gómez Ulla, en colaboración con empresas, y 6 proyectos de investigación, en la Unidad docente y de Investigación en Cirugía y Reproducción del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la UCM.

Ha dirigido o codirigido un total de 44 Tesis Doctorales (Todas con la Máxima Calificación): 2 en la U.Z.; 4 en la U.A.B. y 38 en la U.C.M.

En los últimos años en base a su actividad en Docencia e Investigación, ha aportado, además de la publicación de 14 capítulos de libros, y 14 monografías, la publicación de cinco libros, a la literatura científica Veterinaria en el área de la Odontología Veterinaria: “Atlas de Odontología en pequeños animales”. (San Román Ascaso, F. 1998). “Cirugía Maxilofacial y Odontología en Pequeños Animales”. (San Román Ascaso, F. y Sánchez Valverde, M.A. 2016). “Manual de Odontología Canina y Felina” (F. San Román Ascaso, I. Trobo Muñiz, J. M. Fernández Sánchez, y A. Whyte Orozco. 2018). “Odontología Perro, Gato y Exóticos” (A. Whyte Orozco y F. San Román. 2019) y “Cirugía Oral y Maxilofacial del perro y gato” (F San Román Ascaso. 2021).

Su participación en Congresos se resume en la presentación de: 97 Ponencias en Congresos Nacionales e Internacionales y 135 presentaciones, (comunicaciones orales, comunicaciones y posters) en Congresos. Habiendo obtenido el Premio a la Mejor Comunicación (SECIVE 2003); la Mención Honorífica a la Comunicación Oral (Jornadas Científicas de Veterinaria Militar 2007) y el Premio a la Mejor Comunicación Científica Oral (Congreso Ciencias Veterinarias y Biomédicas 2007).

Ha asistido y participado desde 1991 hasta 2022 a 97 Cursos y Congresos y ha sido profesor y organizador en 103 cursos de postgrado.

Pertenece a 15 Sociedades Nacionales e Internacionales, de las que desta-

raremos: Miembro homologado del European Jury of Implantology; Vocal del Comité de la European Veterinary Dental Society; Diplomado por el Colegio Europeo de Odontología Veterinaria (EVDC); Miembro de Honor de la Sociedad Española de Traumatología y Ortopedia Veterinarias y de la Sociedad Española de Implantes Dentales

Es miembro de las siguientes Academias: “Académico-fundador de la Academia de Ciencias Veterinarias de Cataluña” (Medalla 38). “Académico de la Academia Internacional de Implantología” y “Académico de Número de la Academia de Estudios Históricos de Estomatología y Odontología de España”.

La Medalla nº 10 de la Real Academia de Doctores de España

Los meritos que acabo de comentar y que corresponden al C.V. del Académico electo, Prof. Dr. D. Fidel San Román, reconocido especialista en Cirugía Experimental y en el campo de la Odontología, aportaran tanto a la Sección de Veterinaria como a la Academia, nuevos e importantes aspectos como Académico y es para mí es un honor que el 26 de mayo de 2022 fuera elegido Académico de la Real Academia de Doctores de España para ocupar la medalla nº 10.

Medalla que desde 1977, fue de nuestro compañero y maestro el Excmo. Prof. Dr. D. Félix Pérez y Pérez, y que desde el 25-10-1977, día en que tomo posesión, con su discurso de ingreso sobre “Planificación y ordenación de la producción sanitaria de alimentos para el hombre” hasta su fallecimiento el 13-12-2017, se dedicó ampliamente a la RADE y en esos más de 40 años que fue académico, periodo del que haremos una pequeña reseña de su curriculum y actividad en la Academia.

Alguna de las conferencias que impartió fueron: “El precio de la paz. El anti-odio, camino para alcanzar la paz”; “Clonación reproductiva y terapéutica. Células madre”; “Inicio, presente y futuro de la clonación”; “La ética. Ciencia fundamental para la era ecológica”, entre otras.

D. Félix Pérez nació, en 1923, en Escobilla, una granja cercana a Burgos, el mismo nos decía: *«Nací en el medio rural, en una granja cerca de Burgos. Mi vocación se forjó en contacto con la Naturaleza viva. De ella aprendí los misterios de la vida en el momento oportuno y con el realismo exacto que educadores, moralistas y sociólogos no aciertan a precisar para el niño. Mi formación nació del interrogante a la Naturaleza, en el caminar de cada día para asistir al Colegio (8 kilómetros). Esta oportuni-*

dad me permitió pensar y conocer a fondo la vida y costumbres de todos los pobladores del ecosistema vegetal y animal en que me desenvolvía».

Su amplia cultura, en aspectos como filosofía, historia, pintura, humanidades, educación y medio ambiente, le llevo a impartir, a lo largo de su vida académica, cientos de conferencias, de las que queremos resaltar la realizada durante su estancia como Catedrático en Zaragoza, sobre la pintura de Velázquez (en su momento se comentaba que un catedrático de veterinaria iba a impartir una conferencia sobre Velázquez, como algo insólito, pero fue un autentico éxito).

Son numerosos sus trabajos científicos, pero mencionaremos los libros que publico en: Veterinaria y principalmente en Reproducción Animal: Cirugía; Podología; Glándula Mamaria; Inseminación Artificial; Trasplante de Embriones, etc., Posteriormente, escribió obras tan importantes, como: “Panorama mundial del hambre”, “¿Por qué envejecemos?, Cómo dar años a la vida y vida a los años” y “Hambre, pobreza y marginación”.

Vivió su momento histórico con profundidad e intensa dedicación. Desempeñando los cargos de: Decano de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza; Vicerrector de la Universidad Complutense de Madrid; concejal de Cultura del Ayuntamiento de Madrid; Subdirector General de Sanidad; Diputado y Senador por Burgos (como parlamentario constitucional). Hijo Predilecto y Medalla de Oro de la provincia de Burgos e Infanzón de Castilla y León.

Fue miembro numerario de la: Real Academia Nacional de Medicina; Real Academia de Doctores de España; Reales Academias de Veterinaria de: Madrid, Valencia, Barcelona y Andalucía; Reales Academias Nacionales de Medicina de Bélgica y de Méjico. La Real Academia Nacional de Medicina le nombro Académico Sénior, en la sesión inaugural del Curso 2014.

Le concedieron entre otros, los premios: Nacional de Investigación (1990); Conservación de la Naturaleza de Castilla y León (1992); Premio García Cabrerizo al desarrollo científico y valor curricular, entregado en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid y el III Premio Nacional “Cayetano López y López”, por su trabajo “Efectos del cambio climático en la producción de alimentos para el hombre”.

Fue nombrado, Doctor Honoris Causa por la Universidad John Fitzgerald Kennedy y por la Universidad Agraria de La Habana.

Estaba en posesión de las condecoraciones: Gran Cruz del Mérito Civil de Sanidad, Mérito Agrícola, Alfonso X El Sabio y la Gran Cruz al Mérito Constitucional concedida por su majestad el Rey D. Juan Carlos.

El 20 de enero de 2011 recibió la Medalla de Oro de Sanidad concedida por la Comunidad de Madrid. La Fundación Cabrerizo le concedió la Gran Cruz al Mérito Científico por su colaboración durante años, siempre brillante y creadora, con esta Institución.

Fue pionero en actividades de investigación en Tecnología de la Reproducción. Otras líneas de trabajo, fueron lograr híbridos en aves (gallina-faisán y pavo-pintada), que se llevaron a cabo con éxito.

Desde el punto de vista de reproducción en nuevas especies, es importante el estudio realizado en la reproducción y producción de la codorniz japonesa (*coturnix coturnix japonica*), hizo un estudio completo y pormenorizado, que le permitió escribir en 1966, un importante tratado sobre Coturnicultura, libro que fue digitalizado por la Universidad de Cornell en 2008.

D. Félix, me sugirió que optase a ser Académico en Madrid, apoyó mi propuesta de ingreso en la Real Academia de Doctores de España, en la que, además de aconsejarme en mi discurso, realizó el de contestación a mi ingreso, en el que escribió: *“Estoy seguro que la aportación de Emilio Espinosa a la Real Academia de Doctores va a ser muy positiva y que de ella me sentiré profundamente orgulloso, señalando que el nuevo académico, mi discípulo destacado, es el mejor exponente a través de sus logros que yo puedo ofrecer para evaluar mi calidad científica y docente”*.

No sé, si hasta ahora he logrado aproximarme a las expectativas que el Profesor Dr. D. Feliz Pérez se había marcado sobre mí, pero lo que yo estoy seguro es que el nuevo académico el Prof. Dr. San Román que hoy ha presentado su discurso de ingreso, superara las mías.

Evolución histórica de la Implantología

Según diversos autores, la primera implantación de la que se tiene constancia es una post mortem, realizada durante el Neolítico (hace unos 9000 años). Este hallazgo tuvo lugar en el poblado de Faid Souard, en Argelia. El cráneo encontrado era de una mujer joven y presentaba un fragmento de falange de un dedo introducido en el alvéolo del segundo premolar superior derecho. Aunque no dudo de esta información, parece difícil que

en esa época tuvieran: los conocimientos, el material y la técnica para llevarla a cabo. En Oriente Medio, se localizó una ferulización de incisivos con alambre de oro en el año 400 a.C.

Los restos antropológicos más remotos de implantes dentales colocados “in vivo” son los de la cultura maya. El arqueólogo Popenoe, en 1931, descubrió en la Playa de los Muertos de Honduras una mandíbula, que data del año 600 d.C, con tres fragmentos de concha introducidos en los alvéolos de los incisivos. Los estudios radiológicos determinaron la formación de hueso compacto alrededor de los implantes, haciendo suponer que dichos fragmentos se introdujeron en vida. (Rodas Rivera, 2013)⁷³

De los egipcios, fenicios, griegos y romanos, no se conoce ninguna evidencia sobre poner implantes.

En el siglo X Abulcasis, (936-1013), nacido en Córdoba, describe como hacer un reimplante dental: “En alguna ocasión, cuando uno o dos dientes se han caído, pueden reponerse otra vez en los alvéolos y unirlos con hilos de oro y así se mantienen en su lugar. Esta operación debe ser realizada con delicadeza y por manos habilidosas”.

En esa época, los cirujanos barberos, ante las exigencias de los nobles y militares de rango, pusieron de moda los trasplantes dentales, utilizando como donantes a plebeyos, sirvientes y soldados. Posteriormente, dichas prácticas fueron abandonadas ante los continuos fracasos y la posibilidad de transmisión de enfermedades.

Destaca por sus aportaciones en este campo el cirujano Ambroise Paré (1510-1590) quien, en 1572, aconsejaba volver a colocar el diente en su alvéolo (reimplante dental), si por equivocación había sido extraído.

Duval, en 1633, hizo muchas reimplantaciones, pero se distinguía por extirpar la pulpa y sustituirla por plomo u hojas de oro. Pierre Fauchard (1678-1761) considero que los trasplantes dentarios se podían realizar.

A principios del siglo XIX se llevó a cabo la colocación de los primeros implantes metálicos intraalveolares, destacando autores como Maggiolo, odontólogo que en 1809 introdujo un implante de oro que constaba de tres piezas en el alvéolo de un diente recién extraído.

Harris, en 1887, implantó una raíz de platino revestida de plomo en un alvéolo creado artificialmente. Berry en 1888, recomienda utilizar el plomo y J.F. Wright, patento una estructura de platino

Durante las primeras décadas del XX destacó, R. Payne, quien presentó en 1901, su técnica de implantación, utilizando una cápsula de plata colocada en el alvéolo y una corona sobre la estructura. Posteriormente, en 1909, Algrave demostró el fracaso de esta técnica con plata, dada la toxicidad de la plata en el hueso.

Greenfield utilizó, en 1911, una cesta de iridio y oro de 24 quilates, que introducía en el alvéolo. En 1915 Greenfield, describe las bases de la Implantología moderna, haciendo referencia a las normas sanitarias de limpieza y esterilidad; aunque el problema de la implantología era encontrar el metal idóneo.

Venable en 1937, desarrolla la aleación Co-Cr-Mb (Vitallium) y Strock en 1937 publicó un estudio sobre el tratamiento de fracturas con prótesis e implantes con Vitallium.

En la década de los cincuenta, en Italia: Marzini coloca una infraestructura de tantalio y Formiggini (1947)²⁷ realiza un implante espiral primero de tantalio y luego de vitalio.

En 1959 se crea la **Sociedad Española de Implantología (SEI)**, una de las más antiguas del mundo.

Linkow en 1960⁴⁹, diseña el implante de hoja y Chercheve en 1962¹⁷ realiza un implante espiral en doble hélice.

En 1967, Shahaus desarrolló los implantes cerámicos roscados y Linkow aportó el implante Ventplant con tornillo autoroscable. Posteriormente, en 1968, partiendo de experiencias previas, apareció el implante endo óseo en extensión, más conocido como implante laminar, realizado en titanio ligero y resistente a la corrosión.

En España, Pascual Vallespin modifica la técnica subperiostica. Salagaray pone los primeros implantes intraóseos y Perron (1967) publica el primer libro sobre Implantología en España (Peñarrocha y cols. 2006)⁶⁹.

Newcomb (1961)⁶⁵, fabrico coronas de acero inoxidable que colocaba en los incisivos del ganado vacuno para prolongar su vida útil. Jiraba y cols (1966)⁴¹ pusieron coronas de crono-cobalto en los dientes caninos de perros. García (1970)³¹ en la Facultad de Veterinaria de Madrid, colocó en bóvidos coronas de acero inoxidable.

Con la publicación de los trabajos de Brånemark en 1965^{12,13,14} que demos-

traban que podía lograrse la osteointegración, la Implantología experimentó un sustancial cambio, con un revolucionario sistema de implantes. Brånemark, describe la osteointegración, como “La conexión estructural y funcional directa entre hueso vivo y la superficie de un implante que soporta una carga”.

En 1970, Roberts y Brilliant⁷² diseñaron el implante endoóseo “lámina de rama”, al año siguiente Salomó idea el implante de esfera, consistente en una esfera y un vástago cilíndrico de tantalio. En 1978, Grenoble³⁷ colocó por primera vez implantes de carbono vítreo.

Otro diseño de implantes oseointegrados constituye el IMZ (Intra Movil Zylinder), desarrollado en Alemania sobre implantes cilíndricos no roscados con tratamiento de superficie a base de plasma de titanio y con un dispositivo de rompe fuerzas sobre la base del implante. (Steflik y McKinney, 1993)⁸⁵.

A principios de los ochenta, Calcitek Corporation desarrolló la calcitita, hidroxiapatita cerámica policristalina. Más tarde, a lo largo de esa misma década, son producidos implantes con estructura de titanio recubiertos hidroxiapatita.

Desde la década de los años noventa, la implantología dental ha conseguido consolidarse como una nueva disciplina quirúrgica. (Gaudy, 2008)³²

El Dr. San Román, una vez obtenida la Licenciatura de Odontología, participó durante 8 años, como profesor en el Máster de Cirugía Bucal impartido en la Facultad de Odontología y dirigido por el Prof. José María Martínez, con el tema “Cirugía Experimental en Odontología” y durante varios años fue profesor del master de Implantología y Cirugía Bucal de la Universidad San Pablo CEU en Madrid dirigido por el profesor Dr. Manuel Fernandez.

Colaboró durante años con el grupo de investigación de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Viena dirigido por el profesor Waltzec. Grupo que dedicaba sus investigaciones al área de la implantología dental, osteointegración y regeneración ósea. Fueron muchas las publicaciones realizadas en colaboración, lo cual afianzaba su investigación y formación como odontólogo humano y veterinario.

Su relación y amistad con el Dr. Ulf Thams, cirujano Oral y Maxilofacial privado, recién llegado a Madrid y con experiencia investigadora en Viena facilitó la continuación de sus investigaciones con el Prof. San Román y

supuso su presentación a la Sociedad Española de Implantes Dentales (SEI), que con más de 60 años es “la sociedad de Implantes dentales” más antigua del mundo. El Prof. San Román, se integró en ella y empezó a colaborar en cursos y Congresos. Como miembro de la Junta Directiva encargado de la docencia, organizo los cursos de formación, siendo Director de los Cursos de Postgrado de Implantología, impartidos, de 2007 a 2015, en la Sociedad Española de Implantes Dentarios (Madrid).

Como consecuencia de su vocación odontológica, la mayoría de sus publicaciones las ha desarrollado en Odontología Veterinaria y Experimental. 75 publicaciones en revistas indexadas en JCR y 100 publicaciones en revistas de la especialidad no indexadas.

A continuación, vamos a relacionar alguna de sus principales aportaciones:

Estudio experimental de la endodoncia en caballos (García y cols. 1990)³⁰. Radiología dental en el perro, con aparato de rayos X convencional (San Román y cols. 1990)⁷⁷. En 1990, realizaron un estudio experimental comparando dos implantes dentales en el perro (San Román y cols. 1990)⁷⁸

Técnicas de ortodoncia para la corrección de la desviación lingual de los incisivos superiores en el perro (San Román y cols. 1992)⁷⁵. Parodontología (San Román, 1995)⁷⁴. Actividad osteoclástica alrededor de implantes cargados y descargados en el perro beagle (Assenza y cols. 2003a)⁸ y estudio histológico de la remodelación ósea con dichos implantes cargados y descargados y el microgap (Assenza y cols. 2003b)⁹. Contacto mejorado hueso-implante por factores de crecimiento liberados por plaquetas en hueso cortical mandibular, a través del estudio histomométrico en minipigs (Furst y cols. 2003)²⁹. Analizaron (Scarano y cols. 2004)⁷⁹ la distancia inter implantaria y la reabsorción ósea crestral, realizando un estudio histológico en la mandíbula canina. Estudiaron la carga inmediata versus carga diferida de implantes dentales en maxilares de minipigs, haciendo un seguimiento de la estabilidad y los fallos del implante (Nkenke y cols. 2005)⁶⁷.

Restauraciones con implantes atornillados frente a cementados en perros beagles, analizando el aflojamiento de tornillos y pilares (Assenza y cols 2005)⁷ y realizando la evaluación inmuno histoquímica de los tejidos peri implantarios (Assenza y cols. 2006)⁶. Traini y cols. (2006)⁸⁷ estudiaron el patrón microvascular óseo alrededor de implantes dentales cargados en un modelo canino. (Traini y cols. 2006)⁸⁷.

Vignoletti y cols. (2009)⁸⁸, analizaron en un estudio experimental, sobre la cicatrización temprana en implantes colocados en alvéolos de extracción frescos en perros Beagle y la nueva formación ósea.

En una investigación basada en la práctica en España, en pacientes implantados desde hacía 4-5 años, analizaron la correlación entre los parámetros clínicos que caracterizan la salud periimplantaria y periodontal (López Piriz y cols. 2012)⁵¹.

Influencia del lado de la implantación en la integración de implantes dentales, realizada sobre cerdos en miniatura (López-García y cols. 2015)⁵⁰. Osteointegración de mini implantes, intrusión de molares y reabsorción radicular en mini cerdos Sinclair (Alves y cols. 2019)⁴.

En las últimas décadas hemos asistido a una nueva serie de avances en cuanto a implantología y prótesis dentales. Desde la aparición de nuevos diseños para fabricar implantes dentales con forma similar a la de la raíz natural hasta materiales como la cerámica o la resina para dar un aspecto de diente real.

También se emplean prótesis de zirconio, un mineral que tiene una excelente compatibilidad con el organismo y que se encuentra en abundancia en la naturaleza. Los implantes y prótesis se pueden fabricar completamente de zirconio, a través de un programa de diseño que permite no solo hacer una pieza, sino un conjunto de varias si es necesario

Al combinar diversos elementos cerámicos podemos obtener materiales más resistentes y con apariencia natural, dando como resultado una nueva línea de implantes. Otro material que se emplea actualmente es el composite. Una combinación de resinas sintéticas con la que se fabrican prótesis, además de permitir la restauración de dientes dañados.

En cuanto a las técnicas de fabricación, la impresión 3D se presenta como uno de los caminos más probables. A través de programas de diseño, se puede crear un modelo virtual de la dentadura o incluso guardar un registro de la boca completa para usar en futuras ocasiones. A partir de ahí se extraen los datos para fabricar las piezas, y una impresora cargada con los materiales adecuados puede imprimir uno o varios dientes.

Concepto de la implantología dentaria

El concepto presenta una vinculación circunstancial y en este sentido, solo puede expresar su significación apelando a una localización precisa, aun-

que subjetiva, en el espacio o en el tiempo. En el espacio porque nos movemos en límites distintos, enfocando los problemas bajo diferentes puntos de vista, y en el tiempo porque a través del mismo se modifica el sujeto de la definición, es decir el concepto.

Vamos a tratar de establecer en un esquema lógico, con respecto al lugar que ocupa en el panorama científico, la situación y límites de la **Implantología dentaria**, cuya definición procede de la experiencia, es esencialmente descriptiva y no posee un valor permanente, sino que varía a lo largo de su reciente historia, al no ser estable ni para los hombres ni las épocas.

El estudio epistemológico, racional y reflexivo de la Implantología dentaria, no puede hacerse apriorísticamente sino pasando revista a los antecedentes históricos de la misma, emitiendo los comentarios que nos lleven a su entendimiento. Y así la biografía de cada ciencia, el acontecer de sus progresos y retrocesos, los cambios lentos o fulminantes, que constituyen su historia real, revelan su esencia más íntima.

No vamos a realizar un análisis exhaustivo de la evolución de la Implantología dentaria, ni desde el punto de vista clínico ni experimental; no lo considero adecuado porque excedería del campo de mi especialidad, después de la magnífica memoria que con el título: **Investigación traslacional, laboratorio y animal en Osteointegración e Implantología dental**, nos acaba de presentar en su discurso de ingreso como académico de número el Dr. D. Fidel San Román Ascaso.

Nuestro objetivo va a ser, en estos apenas 75 años de la historia reciente de los implantes en odontología, analizar la evolución de los materiales utilizados, así como sus indicaciones o contraindicaciones para su empleo.

De acuerdo con Montolío, J.M. (1987)⁶¹, los dientes como materia viva reaccionan contra los dispositivos de fijación cambiando su estructura o intentando reabsorberlos, lo que supondría la inestabilidad del implante. Williams (1973)⁸⁹ indicó, que la solución sería idear un sistema artificial que se incorporase a la fisiología del receptor (humano), sin dispositivos intermedios de fijación que pueden ser el punto de origen de los problemas.

Mohamed (1977)⁵² puso en evidencia la importancia de la forma del implante en relación con la distribución de las fuerzas masticatorias de compresión sobre el hueso alveolar adyacente. Concluyendo que un implante endoóseo de forma cilíndrica es el que tiene la máxima compatibilidad mecánica con el hueso.

Un punto de partida importante fue establecer los materiales de los implantes que fueran compatibles fisiológicamente con el hueso. Un implante compatible con el tejido circundante debería establecer una relación entre ambos.

Los implantes, considerados como los sustitutos de las raíces de los dientes, deben ser compatibles con el hueso y aunque no dejan de ser una base artificial que reemplaza la raíz del diente debe fundirse directamente con el mismo en una unión química mejor que mecánica. Debido a que los implantes consisten en fijaciones de diferentes materiales que se colocan en el hueso maxilar, es importante evitar situaciones de toxicidad y rechazo.

Metales puros y Aleaciones

Al realizar exámenes de toxicidad celular, con metales puros, se demostró que el berilio (Be), el magnesio (Mg), el calcio (Ca), el cadmio (Cd), el estroncio (Sr), el bario (Ba), el Zinc (Zn) y el mercurio (Hg), producen una fuerte toxicidad, mientras que el aluminio (Al), el indio (In) y el galio (Ga) no originan toxicidad alguna.

Tantalio

Formiggini (1947)²⁷ será el primero en utilizarlo, aunque otros autores también lo emplearan para distintas formas de implantes, posteriormente Formiggini, elimina completamente su utilización a causa de su falta de precisión mecánica e insuficiente ajuste.

Titanio

En 1911 los traumatólogos inmovilizaban fracturas óseas con dispositivos de acero inoxidable con contenido férrico, teniendo como secuela la corrosión. En 1932 el Vitallium, una aleación exenta de hierro fue considerada ideal, no corrosiva y biocompatible para estos fines. En 1940 un estudio en fémur de gatos comparó la corrosión del vitallium (gold estándar) respecto a otros metales, entre ellos el titanio. Histológica y radiográficamente el titanio produjo menos efecto inflamatorio y corrosivo comparado al vitallium. Este estudio describe la característica inédita del titanio de “soldarse” al hueso. En 1951 se probaron tornillos experimentales de titanio en fémur de ratas, los cuales se “soldaron” al hueso, la conclusión fue que

estos estaban en desventaja respecto a los de acero quirúrgico, ya que debían retirarse fácilmente para evitar secuelas.

En 1951 Leventhal⁴⁷ insertó tornillos de titanio en fémur de ratas. A las 16 semanas el tornillo estaba tan ajustado, que para retirarlo se tuvo que fracturar el fémur de las ratas. Histológicamente no se evidenció reacción inflamatoria en la muestra de titanio, sin embargo, si había habido con aleaciones inoxidables y con Vitallium. La conclusión fue que el titanio era un metal ideal en los casos en que no fuera necesario retirarlo y se indicó que varios pacientes humanos lo usaban sin consecuencias negativas.

Según los trabajos publicados, por Bothe en 1940¹² y Leventhal en 1951⁴⁷, se puede concluir que fueron los primeros en indicar las características biológicas de bio compatibilidad del titanio.

En 1959 Brånemark estudiando la reparación ósea mediante microscopia, implantó en la tibia de conejos, dispositivos trans-óseos de titanio, consciente de su biocompatibilidad. Al intentar retirar estos dispositivos, le impresionó la intensidad de la unión hueso-titanio nombrando a esta característica como ósteointegración. Aplicó esta característica única para estabilizar dentaduras postizas, experimentando en mandíbulas de perros. En 1965 implantó, con éxito, dispositivos de titanio en una mandíbula humana. Patentó su sistema de implantes dentales con la firma sueca Nobel Pharma.

Las investigaciones sobre este material se basan en su compatibilidad con las células humanas; la inercia fisiológica del titanio se debe a que no provoca ninguna corrosión electrolítica y que su ionización es despreciable al punto de que en ningún caso sus iones atacan los tejidos que lo rodean.

Partiendo del polvo de metal, fundido al vacío, se obtiene una alta resistencia y gran porosidad, lo que le permite adquirir cualidades excepcionales de integración. Numerosos investigadores lo denominan como biomaterial. Utilizándolo para implantes dentales, se produce una adecuada unión hueso-metal, en la que los elementos celulares se insertan en la matriz porosa. El material poroso provoca una catálisis osteogénica, logrando la unión en primera intención alrededor del implante, que se continúa posteriormente, y así el tejido conjuntivo se desarrolla en el interior de los poros del material.

En 1982 Zarb organizó la Conferencia de Toronto donde Brånemark explicó el proceso de unión del hueso al titanio utilizando por primera vez el término “osteointegración”, presentó una casuística del 91% de éxito en

mandíbula a 15 años. Explicó que su sistema de poner implantes tenía por principios la cirugía atraumática y la carga retardada (Adell y cols. 1981)^{1,2}.

En 1985 la Asociación Dental Americana (ADA) dio su aprobación provisional para la comercialización de los implantes, instrumental e insumos del sistema Brånemark en los Estados Unidos (Sullivan, 2001)⁸⁶.

En 1985 Moser y Netwig, desarrollaron un nuevo tipo de conexión cónica diferente a la conexión hexagonal clásica de Brånemark y en 1987 lo usaron clínicamente (Nentwig, 2004⁶⁴ Esposito y cols. 2007²⁴).

Montolio y cols (1985)⁵⁷, fueron pioneros en nuestro país, con sus trabajos sobre el empleo de implantes de titanio en perros, realizados en el Instituto Experimental de Cirugía y Reproducción en la Universidad de Zaragoza

Aleaciones

Hay que señalar que el titanio también ha sido utilizado, para reforzar la resistencia mecánica de la aleación cobalto (Co)-cromo (Cr) y del acero inoxidable.

Cuando se está en presencia de aleaciones que no contienen más que dos metales tales como: plata (Ag)-estaño (Sn) o cobre (Cu)-estaño (Sn), el estaño produce una oxidación sobre la superficie de la aleación que la protege de la corrosión en medio del tejido vivo.

Esto es igualmente válido en el caso de las aleaciones de: cromo (Cr)-cobalto (Co) y de níquel (Ni)-cromo (Cr), ya que cuando una pequeña cantidad de cromo está mezclada con cobalto o níquel, su toxicidad se encuentra enmascarada por el cromo; y se puede verificar una excelente adhesión con el tejido que le rodea puesto que se crea una película de cromo sobre la superficie de la aleación. Hoy en día, estas aleaciones han adquirido una mayor seguridad y son, por lo tanto, utilizadas ampliamente como material a implantar.

En numerosos trabajos ha quedado demostrado que, si bien el cobalto solo podía ser cito tóxico, a partir del momento en que era combinado con algunos metales bien definidos, la aleación se comportaba como un material inerte y no tóxico. Así, la toxicidad del cobalto se encuentra neutralizada por la presencia del cromo y desaparece. Sin embargo, esto no se produce más que a partir del momento en que la aleación contiene más del 30% de cromo.

Un implante debe tener buena compatibilidad mecánica (forma cilíndrica lisa) y compatibilidad fisiológica (fuerte unión con el hueso alveolar). La introducción del implante en el hueso debe ser fácil y no depender de la habilidad del cirujano, como ocurre con los implantes en forma de tornillo (Brånemark 1977)¹³. La forma cilíndrica no requiere una especial preparación para su colocación y permite la extensión del implante sin complicaciones. Todos los implantes utilizados en esa época necesitaban retenciones mecánicas en el hueso (Linkow 1968⁴⁹; Brånemark 1977¹³; Schulte 1980)⁸¹ por lo que no eran adecuados para una segura retención.

Las aleaciones y metales utilizados en la fabricación de los implantes han evolucionado mejorando su compatibilidad biológica.

En 1911 Struss y Marrer, patentaron la fórmula del acero inoxidable (Fe_{74%} Cr_{18%} Ni_{8%}). En 1913 Brearley patentó el acero-cromo de alta resistencia (Fe_{87%} Cr_{13%}).

En función de las indicaciones, se le agrega una cantidad determinada de molibdeno (Mo), carbono (C) o wolframio (W), para mejorar sus propiedades mecánicas. Se pueden distinguir dos grupos: Del tipo hierro (Fe)-cromo (Cr)-carbono(C), que tiene propiedades magnéticas y buenas propiedades mecánicas, pero se corroe fácilmente en el organismo. Del grupo cromo (Cr₁₈), níquel (Ni₈), hierro (Fe), que se le agrega frecuentemente tungsteno o molibdeno; este grupo no es magnético, es estable en el organismo y no se corroe fácilmente.

En 1922 Strauss mejoró su fórmula de 1911 añadiéndole molibdeno y carbono (Fe_{70%} Cr_{18%} Ni_{8%} Mo_{3%} C_{0,07%}) (Emneus y Stenram en 1960)²³. La secuela por usar estas aleaciones fue la corrosión dentro del organismo que en algunos pacientes tenía efectos tóxicos.

En 1924, Zierold empleaba ya como material para implantar una aleación que fue difundida en 1937 por Venable, con el nombre de Vitallium y que se utilizó también en cirugía ortopédica. En 1932 Erdle y Prange patentaron el Vitallium (Co_{65%} Cr_{30%} Mo_{5%}) aleación que no utiliza hierro.

En 1940 Bothe, Beaton y Davenport¹² de los Estados Unidos compararon la reacción corrosiva del Vitallium con respecto a otros metales en gatos, implantando un metal nunca evaluado (traído de Rusia) llamado Titanio. Histológica y radiográficamente el titanio produjo menos efecto inflamatorio y corrosivo que el Vitallium. Se describió su biocompatibilidad como igual o superior al Vitallium por la mayor tendencia del titanio a unirse al hueso y por ser un elemento metálico individual estaba libre de las obje-

ciones que tenían las aleaciones por su capacidad de corrosión por electrólisis.

En 1941 el sueco Gustav Dahl usó implantes sub-periósticos en pacientes edéntulos totales, que consistían en dispositivos de Vitallium, que servían de soporte a las prótesis dentales (Sullivan, 2001)⁸⁶.

En 1942 Schinz y Oppenheimer describieron los efectos cancerígenos en animales de laboratorio producidos por algunos metales (oro y plata), aleaciones con contenido de Fe (aceros inoxidable) y el Vitallium (D'Ambrosia, 2000)¹⁹.

En 1956, conocedor de los efectos corrosivos de las “aleaciones inoxidables” y del Vitallium, Brånemark de la Universidad de Lund en su tesis de doctorado, mandó confeccionar unos dispositivos trans óseos de titanio que se integraron en el hueso, y pensó que una utilidad práctica para esta cualidad del titanio era usarla para sostener dentaduras postizas (Sullivan, 2001)⁸⁶.

Entre 1956 y 1959 Danishefsky y Stout; Alexander; Horning; y Kaplan publicaron casos de efectos cancerígenos en animales de laboratorio sometidos a implantes de: metal (oro, plata); de aleaciones con contenido en Fe (aceros inoxidable) y con Vitallium (Sullivan, 2001)⁸⁶.

En 1959 Emneus y Stenram²³ de la Universidad de Lund (Suecia) profundizaron los estudios de bio-compatibilidad de las aleaciones y metales usados en la fabricación de dispositivos médicos disponibles, que son los tres tipos de aceros quirúrgicos inoxidable (Fe_{74%} Cr_{18%} Ni_{8%}); (Fe_{87%} Cr_{13%}); (Fe_{70%} Cr_{18%} Ni_{8%} Mo_{3%} C_{0,07%}); el Vitallium (Co_{65%} Cr_{30%} Mo_{5%}); el platino y el titanio.

En 1959 Brånemark, demostró la reacción inflamatoria nula del titanio en la piel y la tendencia a la osteointegración en el hueso, término acuñado por Brånemark para la cualidad de unión íntima con el hueso. En 1960 Brånemark diseñó prototipos de implantes con el ingeniero Richard Skalak del “Instituto Politécnico de Chalmers”. Proyectando el uso de estos implantes para sostener dentaduras postizas. Inició la fase experimental en perros (Sullivan, 2001)⁸⁶.

En la década de 1980, surgen dos campos de acción en la utilización de los implantes metálicos. Knofler y cols (1981)⁴³ que emplean titanio y Ledermann y Schroeder (1981)⁴⁶ y Amadei (1983)⁵ que desarrollan un implante yuxtaendoseo. Los partidarios del metal se basaban en el concepto de osteointegración de Brånemark (1985)

En 1988 se realizó el Congreso de NIH de Washington auspiciado por la Asociación Dental Americana y el Instituto Nacional de Salud (National Institute for Health: NIH) donde se aprobaron otros sistemas de implantes basados en los principios del Sistema Bránemark como son Astra Tech Implants de Suiza, Nobel Biocare USA Inc, Steri-Oss (Titanium Screw Type, HA-Coated Dental Implants), Straumann Co. ITI Dental Implants y otros con lo que se difundió mundialmente la implantología (Sullivan, 2001)⁸⁶.

En 2003, en el mundo había ya: 80 fábricas, 220 marcas y 2000 diferentes tipos de implantes dentales de distintos materiales, formas, diámetros, longitudes y tratamientos de superficie (Jokstad y cols. 2002)⁴².

El 2004 en Nueva Delhi (India) la Federación Dental Internacional (FDI) realizó la primera “Declaración de principios de calidad de los implantes dentales”.

El 2008²⁵ en Estocolmo, Suecia se realizó la segunda “**Declaración de Principios de Calidad de los Implantes Dentales**”, cuyas conclusiones fueron:

- Los implantes de titanio y de sus aleaciones parecen dar buen resultado clínico en el hueso correctamente preparado desde el punto de vista quirúrgico.
- Se requieren más pruebas científicas en humanos; siendo necesario estandarizar la metodología de estudio experimental y observacional.
- No existe evidencia científica para decir que una marca de implantes sea superior al resto.
- En algunos países la fabricación y venta se realiza sin cumplimiento de normas internacionales. La FDI recomienda utilizar aquellos sistemas de implantes con estudios clínicos y que cumplan con normas internacionales de estandarización, como por ejemplo de la “International Standarization Organization (ISO)” y los requisitos de los organismos reglamentarios nacionales o internacionales.

Cerámicas

Se han utilizado en implantología, la alumina cerámica (A1203) bajo sus formas de mono o poli cristalales; la apatita obtenida a partir del hueso bovino o la apatita sintética.

La mayoría de los autores califican las cerámicas de material bio-implan-

table, insistiendo sobre su ausencia de toxicidad. Sin embargo, cuando los poros, en lugar de definirse a 100 micras, alcanzan las 150 o 200, se constatan restos de degradación a nivel superficial después de 22 semanas. (Gómez y cols. 1988)³³

La cerámica utilizada como implante de material biocompatible, resultaba de mayor interés. Según su comportamiento se consideraban dos categorías. La primera era una biocerámica inerte como es el óxido de aluminio denso (Mutschellknauss 1978, citado por Montolío 1987)⁵⁴ y el carbono vitro (Grenoble 1978)³⁷, que no provocan casi reacción como cuerpo extraño, pero no originan una estrecha unión con el hueso. La segunda consistía en materiales que forman una unión con el tejido óseo circundante y no son reconocidos como cuerpos extraños, por lo que no necesitan retenciones mecánicas, porque esa biocerámica es biocompatible.

Hench, (1972), trabajando con biovidrio (Bioglass). Un vidrio normal (SiO_2) contiene CaO y P_2O_5 , que, en condiciones fisiológicas in vitro, generaba una capa de hidroxiapatita en la superficie.

Albee, (1920)³ estudió la estimulación de la osteogenesis con fosfato tricálcico en conejos, originando un rápido crecimiento óseo y posteriormente Formiggini (1947)²⁷ inicio la fase de implantes dentarios endoalveolares. Ray y Ward (1952)⁷⁰ propusieron el uso de fosfato cálcico como sustituto óseo.

Hayek y Newesely (1963)⁴⁰, utilizaron implantes derivados del mono hidroxifosfato pentacálcico. Scialom (1965)⁸² desarrolla la primera técnica de implante intraóseo y Chercheve (1965)¹⁷ realiza un prototipo de implante estrecho y rígido.

Scott, Dreskell y Paulsrund (1982)⁸³ estudian el empleo de TCP (cerámica de beta fosfato tricalcico) en animales y en la especie humana.

Ebert (1930)²²; Nielson (1944)⁶⁶; Peltier y cols (1957)⁶⁸; Gourley (1960)³⁴; Smith (1963)⁸⁴; Bahn (1966)¹¹⁰; Graves (1972)³⁶; Hall (1972)³⁸ y Graves, Noyes y Villanueva (1975)³⁵, han empleado aluminato cálcico poroso parcialmente reabsorbible, que a medida que el hueso crecía una porción de cerámica se reabsorbía y se formaban: óxido de calcio y óxido de aluminio. Por su parte Ray y Ward (1952)⁷⁰ emplearon el fosfato cálcico como sustrato óseo.

Driskell y cols (1973)²⁰ propusieron una cerámica de beta tricalcio fosfato (TCP) para reparar fracturas orofaciales. El TCP se comporta como un

implante poroso y reabsorbible con una vida media de 8 años, siendo invadida por el hueso en formación y la reabsorción del implante. Koenigs y cols (1975)⁴⁴ la emplean en lesiones periodontales; Levin y cols (1974)⁴⁸ en fisuras palatales; Mors y Kaminski (1975)⁶² en defectos del arco orbitario y Ferraro (1979)²⁶ en lesiones mandibulares.

El TCP, se puede relacionar con la fórmula química de la Hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10} \text{PO}_4 (6) \text{OH}_2$). Bhaskar y cols (1971)¹¹; Cutright y cols (1972)¹⁸ y Duquete (1973)²¹ lo han empleado en ratas; Driskell y cols (1973)²⁰ y Kozlowski (1976)⁴⁵ en perros y Koenigs y cols (1975)⁴⁴ en primates. En la especie humana, Roberts y Brilliant (1975)⁷² realizaron amplios estudios, siendo considerado como un implante biológico. El TCP, se denominó en 1982 como biocemento con una matriz orgánica de epóxido de metacrilato y polvo de TCP como relleno.

Por otra parte, el sulfato cálcico (Pasta de Paris) que se ha considerado como un implante aloplástico, y aunque ha sido utilizado y no es tóxico desaparece del lugar del implante antes de que se forme el hueso.

Después de la introducción de hidroxiapatita en el hueso se produce una estrecha unión entre ambos. La hidroxiapatita ha demostrado ser biocompatible y estable, obteniendo Frame y cols (1981)²⁸, buenos resultados.

Montolio y cols (1983)⁵⁵ analizaron la implantología en experimentación animal y en 1984⁵⁶ Montolio y cols, abordan las técnicas de impresión, paralelización y protización en implantología.

Fueron importantes los trabajos de Montolio y cols (1985⁵⁷ y 1986⁵⁸), los realizados en 1985^{57,60} sobre sus aportaciones al estudio de la reacción ósea del implante de hidroxiapatita y en 1986⁵⁸ sobre la utilización de implantes de hidroxiapatita en perros.

Prótesis dentarias

Otro aspecto a analizar es el de las prótesis dentarias. Haulp y cols (1959)³⁹ realizaron prótesis dentarias con buenos resultados. Myers (1976)⁶³ indica las características que debe tener una prótesis dentaria.

Por su parte Montolío y cols (1986⁵³) presentaron una prótesis fija removible con el uso del dispositivo de muñón paralelizable. Siendo también importantes sus estudios experimentales realizados en 1987⁶¹, sobre los aspectos histopatológicos de dos tipos de implantes dentarios (1987⁵⁹), así

como con el tratamiento con empleo del método N₂ en las obturaciones canaliculares.

Actualmente el reemplazo de dientes con prótesis soportada sobre implantes de titanio es considerado el procedimiento terapéutico de elección para pacientes parcial o completamente desdentados. (Río y cols. 2003)⁷¹.

Las modificaciones en los diseños y la superficie brindan una mejor y más acelerada osteointegración y ha llevado a realizar procedimientos de carga inmediata donde las prótesis se instalan simultáneamente a los implantes (Schnitman y cols. 1997)⁸⁰.

En la actualidad se están estudiando varias formas de crear materiales que sean capaces de resistir el uso de la dentadura y ofrezcan una apariencia lo más natural posible. Para ello se trabaja con diversos tipos de materiales cerámicos y sintéticos.

El composite, que es uno de los más recientes. La combinación de resinas se mantiene en constante evolución, además de que se está buscando el modo de combinar las ventajas de la cerámica y la resina para dotar a los dientes de mejores prestaciones.

También se ha incorporado recientemente la polietercetona, un biomaterial que se usa en la fabricación de otro tipo de prótesis como las de rodilla o cadera. En el caso de la implantología dental es un material que acaba de empezar a emplearse, aunque los resultados que ofrece lo convierten en uno de los que más puede usarse en el futuro.

La tecnología de diseño y manufactura asistida por ordenador CAD/CAM, permite planear una cirugía virtual donde las dimensiones apropiadas del implante para el hueso disponible se pueden tener antes de la cirugía real.

Los avances en campos biotecnológicos como las tomografías computarizadas brindan la posibilidad de una visión tridimensional del hueso de la mandíbula, permitiendo una evaluación precisa del hueso disponible.

Además de los materiales, los métodos de fabricación también están avanzando. El diseño y la impresión en 3D es sin duda uno de los que se irán incorporando al sector, ya que simplemente se necesita crear un mapa de la dentadura y hacer un modelo con el que imprimir las piezas que faltan en una impresora donde se introducen las resinas que permiten crear el diente prácticamente en tiempo real.

Es posible la confección de guías quirúrgicas tridimensionales con las que

se puede realizar fácilmente la colocación de los implantes. De esta manera la prótesis se puede prefabricar y ser instalada el mismo día de la cirugía (Zosky, 2007)⁹⁰.

El empleo de los implantes dentales y sus aplicaciones ha llevado a que diferentes instituciones y empresas desarrollen líneas de investigación respecto a los mismos. Esto quiere decir que estamos frente a un dispositivo que seguirá evolucionando en el tiempo, lo cual nos obliga a revisar la información científica de forma permanente y propiciar todos los proyectos necesarios para avanzar en su conocimiento y tecnologías.

HE DICHO.

Bibliografía Laudatio

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.* 1981; 10(6):387-416.
2. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark P-I, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 1990; 5:347-59.
3. Albee F.H., and Morrison, H.F. Studies in bone growth triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann. Surg.* 71:32 (1920).
4. San Román, F. Tratamiento protésico de las fracturas coronarias de la mitad distal del canino de 14 perros. Tesis Facultad de Veterinaria Zaragoza. (1981).
5. Amadei A., Impiatio iusta endosseo. Materiali ceramic nell' implantologie orale. *Rivista di Odontostomatologie e Implantoprosesi* pp: 15-18 (1983).
4. Alves, A.; Cacho, A.; San Roman, F.; Gerós, H.; Afonso, A. Mini implants osseointegration, molar intrusion and root resorption in Sinclair minipigs. *International Orthodontics* DOI: 10.1016/j.ortho. 2019/08/12.
6. Assenza, B.; Artese, L.; Scarano, A.; Rubini, C.; Perrotti, V.; Piattelli, M.; Thams, U.; San Roman, F.; Piccirilli, M., Piattelli, A. Screw vs cement-implant-retained restorations: an experimental study in the beagle. Part 2. Immunohistochemical evaluation of the peri-implant tissues. *J Oral Implantol.* 32(1):1-7. 2006.
7. Assenza, B.; Scarano, A.; Leghissa, G.; Carusi, G.; Thams, U.; San Roman, F.; Piattelli, A. Screw-vs cement-implant-retained restorations: an experimental study in the Beagle. Part 1. Screw and abutment loosening. *J Oral Implantol.*: 31(5):242-246. 2005.
8. Assenza, B.; Scarano, A.; Petrone, G.; Iezzi, G.; Thams, U.; San Román, F.; Piattelli, A. Crestal Bone Remodeling in Loaded and Unloaded Implants and the Microgap: A Histologic Study. *Implant Dentistry/* 12, 3, 235-239. 2003.

9. Assenza, B.; Scarano, A.; Thams Ulf.; San Román, F.; Piatelli, A. Osteoclast activity around loaded and unloaded implants: A histological study in the beagle dog. *Journal of Oral Implantology*, XXIX/ N° One: 71-77. 2003.
10. Bahn, S.L., Plasters: a bone substitute. *Oral Surg.* 21 (5): 672-681 (1966)
11. Bhaskar, S.N. y cols. Biodegradable ceramic implants in bone. Electron and light microscopic analysis *Oral Surg.* 32 (2) 336-346. (1971)
12. Bothe R, Beaton L, Davenport H. Reaction of bone to multiple metallic Implants. *Surg Gynec Obstet.* 1940; 71: 598-602.
13. Brånemark, P.I.; Hanson, B.O.; Adell, R. et al. Osseointegrated implants in the treatment in the edentulous jaw. *Almquist and Wiksell* (1977).
14. Brånemark, P.I.; Hansson, B.O.; Adell, R.; y cols. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Almquist and Wiksell* (1977).
15. Brånemark, P.I.; Zarb, G.A.; Albrektsson, T. Tissue integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry. *Quintessent books*, Chicago (1985).
16. Chercheve, R. Etudes de methods implantaire. *Rev. Franc. Odonto. Stomat.* 2: 1314. (1965).
17. Cherchève, R. Implantes odontológicos. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1985. ISBN 950-06-0406-X
18. Cutright, D.E.; Bhascar, S.N.; Bradey, J.M.; y cols. Reaction of bone to tricalcium ceramic pellets. *Oral Surg.* 33: 850. (1972).
19. D'Ambrosia R. The century in orthopedics. A year by year review of the events and accomplishments in the speciality. *Orthop Today.* 2000; 74-82.
20. Driskell, T.D.; Hassler, C.R.; McRoy, L.P. Significance or resorbable bio ceramics in the repair of bone defects. *Proc. Annu. Conf. Eng. Med. Bio.* 15: 199 (1973).
21. Duquete, P. An evaluation of the osteogenic potential of a porous single phase, tricalcium phosphate ceramic. Thesis. Indiana University (1973)
22. Ebert, E. Some experiences of filling osseous cavities with plaster. *Acta Chir. Scand.* 67: 313-319. (1930).
23. Emneus H, Stenram U. Reaction of tissues to alloys used in osteosynthesis. Experimental, histological examination of reaction of soft tissues in animals. *Acta Orthop Scand.* 1960; 29:315-30.
24. Esposito M, Murray-Curtis L, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;4. [http:// www.online library wiley.com](http://www.online library wiley.com)
25. Federación Dental Internacional. Quality-of-Dental-Implants 2008 <http://www.fdiworldental.org/media/24898/>.
26. Ferraro, F.W. Experimental. Evaluation of cereamic calcium phosphate as a substitute for bone grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 63 (5): 634-640. (1979).
27. Formigini, M. Pretsi dentaria a mezzo di infibulazione diretta endoalveolare. *Riv. Ital. Stomat.* 2: 193. (1947).
28. Frame, J.W.; Browne, R.M.; Brady, C.L. Hidroxylapatite as a bone substitute in the jaws. *Biomaterials*, 211 19-22. (1981).

29. Fürst, G.; Gruber, R.; Tangl, S; Zechner, W; San Román, F; Watzek, G: Enhanced Bone-to-Implant Contact by Platelet-Released Growth Factors in Mandibular Cortical Bone: A Histomorphometric Study in Minipigs. *Int. J. Oral Max. Impl.* 18, 5: 685-690. 2003
30. García F., San Román F., Llorens M.P. "Endodontics in horses. An experimental study" *J. Vet. Med.* 37,205-214. 1990.
31. García, C. *Anales de la Facultad de Veterinaria de Madrid.* XX-XXI: 295-299. (1970).
32. Gaudy, J. *Atlas de Anatomía Implantológica.* ELSEVIER España. Madrid, 2008. ISBN 9788445817964
33. Gómez M, Avila R, Landa S. Evolución histórica de la implantología dental. *Rev Esp Estomatol* 1988; 36(30): 303-10.
34. Gourley, I.M.; Arnold, J.P. The experimental replacement of segmental defects in bone with a plaster of paris-epoxi resin mixture. *Am. J. Vet. Res.* 2 (85): 1119-1122. (1960).
35. Graves, G.A.; Noyes, F.R.; y Villanueva, A.R. The influence of compositional variation on bone ingrowth of implanted porous calcium aluminate ceramic. *J. Biomed. Mater. Res.* 6: 17-22. (1975).
36. Graves, G.A.; y cols. Resorbable ceramic implants. *Biomaterials symposium 2. Bioceramics Engineering in Med.* 91-115. (1972).
37. Grenoble, D.E.; Voss, R. Analysis of five years of study of vitreous endosteal implants in human. *Odontologia Nov*, n 1. (1978).
38. Hall, C.W. y cols. *Biomaterials symposium 2.* Wiley Interscience. New York. (1972).
39. Haulp, K.; Meyer, W. y Schudhart, K. *Tratado general de odontoestomatología.* Ed. Interamericana. (1959).
40. Hayek, E. y Newesely, H. Pentacalcium monohydroxiorthophosphate. *Inorganic Synthesis* 7: 63. (1963).
41. Jiraba, E. y cols. *Über die Behandlung von frakturierten Zähnen bei Hunden.* *Berl. Munch. Tierarztl. Wschr.* 79, 235. (1966).
42. Jokstad A, Braegger U, Brunski J, Carr A, Naert I, Wennerberg A. Quality of dental implants. *Int. Dent. J.* 2002, 53(S2):40-43.
43. Knofler, W.; Hampel, H.; Bethmann, W. On the problems of stomatological implantation. First animal experiments with coated titanium blade implants: Methodological approach and clinical results. *Stomatol. DDR:* 3113 (185-189). (1981)
44. Koenigs, J.F. y cols. Induced apical closure of permanent teeth in adult primates using a resorbable form of tricalcium phosphate ceramic. *J. End.* 1(3): 102-106. (1975).
45. Kozłowski, D. The effects of tricalcium phosphate ceramic as a pulpcapping agent over minimal exposures in dogs. Thesis Northwestern University (1976).
46. Ledermann, R.D.; y Schroeder, A. *Die ITI HOHLZYLINDER IMPLANTATE* Farbblid atlas 1377-1385, 8. (1981).

47. Leventhal G. Titanium, a metal for surgery. *J. Bone Jt Surg.* 1951; 33(2):473-474.
48. Levin, M.P. y cols. Biodegradable ceramic in periodontal defects. *Oral Surg.* 38 (3): 344-351. (1974).
49. Linkow, L.I. The blade-vent a new dimensión in endosseous implants. *J. Oral Impl. Transpl. Surg.* 12: 35 (1968).
50. López-García, M.; González-Cantalapiedra, A.; López-Peña, M.; San Roman, F.; Ulf Thams, F.; Muñoz Guzón, M. Influence of implantation side on the integration of dental implants: A study on miniature pigs international. *Journal of stomatology & occlusion medicine:* 8(2). DOI: 10.1007/s12548-015-0126-6. 2015.
51. Lopez-Piriz, R; Morales, A.; Gimenez, MJ.; A Bowen, A.; Carroquino, R.; Aguilar, L.; Corral, I.; de Val, C.; Gonzalez, I.; Ilzarbe, LM.; Maestre, JR.; Padullés, E.; Torres Lear, F.; Granizo, JJ.; San Roman F.; Hernandez, S.; Prieto, J. Correlation between clinical parameters characterising peri-implant and periodontal health: practice-based research in Spain in a series of patients with implants installed 4-5 year ago. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 09/05/2012.
52. Mohamed, H.; Armaran, G.H.; Schoen, F.J. Photo-elastic stress analysis of single -tooth implants with different root configuration. *Transactions of the third annual meeting Society for Biomaterials.* New Orleans. Abstr. 66:71. (1977).
53. Montolío, J., Espinosa, E., Alandez Chamorro, J., Marín, M., Llorens, M.P. Prótesis fija removible con el uso del dispositivo de muñón paralelizable. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XVI-1, 5-8. 1986.
54. Montolío, J., Espinosa, E., Llorens, M.P., Marín, M., Cuenca, J. Tratamiento con empleo del método N2 en las obturaciones canaliculares. *Inst. Exp. Cir. y Rep.*, Vol. XVII-1, 7-10. 1987.
55. Montolío, J., Espinosa, E., Marín, M., San Román, F., Llorens, M.P. Implantología en experimentación animal. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XIII-14, 87-96. 1983.
56. Montolío, J., Espinosa, E., Marín, M., San Román, F., Llorens, M.P. Técnicas de impresión, paralelización y protetización común en implantología. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XIV-12, 76-81. 1984.
57. Montolío, J., Espinosa, E., Marín, M., San Román, F., Llorens, M.P. Empleo de implantes de titanio en perros. *Inst. Exp. Cir. y Rep.*, Vol. XV-8, 49-52. 1985.
58. Montolío, J., Espinosa, E., Marín, M., San Román, F., Llorens, M.P. Empleo de implantes de hidroxiapatita en perros. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XVI-1, 1-4. 1986.
59. Montolío, J., Espinosa, E., Marín, M., San Román, F., Llorens, M.P. Cuenca, J. Estudio histopatológico de los resultados de dos tipos de implantes dentarios. Estudio experimental. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XVII-1, 1-6. 1987.

60. Montolío, J., Espinosa, E., Sánchez-Valverde, M.A., Bonafonte J.I., Llorens, M.P., Marín, M. Aportaciones al estudio de la reacción ósea del implante de hidroxiapatita. *Inst. Exp. Cir. y Rep.* Vol. XV-8, 53-56. 1985.
61. Montolío, J.M. Estudio comparativo de los diferentes tipos de implantes en perros desdentados previamente. Tesis Doctoral Universidad de Zaragoza. 1987.
62. Mors, W.A. y Kaminski, E.I. Osteogenic replacement of tricalcium phosphate ceramic implants in the dog palate. *Arch. Oral Biol.* 20 (5,6): 365-367. (1975)
63. Myers, G.E. Prótesis de coronas y puentes. Ed. Labor. (1976).
64. Nentwig GH. The Ankylos implant system: Concept and clinical application. *J Oral Implantol.* 2004; 30(3):171-7.
65. Newcomb, W.C. Bovine Dental Crowns. (1961).
66. Nielson, A. Filling of sterile and infected bovine cavities by means of plaster of paris. *Acta Chir. Scand.*, 91:17-27. (1944).
67. Nkenke, E.; Lehner. B.; Fenner, M.; San Roman, F.; Thams, U.; Neukam, FW.; Radespiel-Troger, M. Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs: follow-up of implant stability and implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 20(1): 39-47. 2005.
68. Peltier, L.; y cols. The use of plaster to fill defects in bone. *Ann. Surg.* 146:61-64. (1957).
69. Peñarrocha M, Oltra MJ, Sanchís JM. Conceptos generales de implantología. En: Peñarrocha M, ed. *Implantología oral.* Barcelona: Ars Medica, 2006: 3-18.
70. Ray, R.D.; y Ward, A.A. A preliminary report on studies of basic calcium phosphate in bone replacement. *Surgical Forum American College of Surgeons.* Philadelphia, W.B. Saunders, p 429. (1952).
71. Río J, Fraile A, Ghise S, García M, Selnic C. Planificación en implanto-prótesis. *Rev Int Prot Estomatol.* 2003; 5(4): 293-303.
72. Roberts, S.C. y Brilliant, J.D. Tricalcium phosphate as an adjunct to apical closure in pulpless permanent teeth. *J. Endod.* 1(8): 263-269. (1975).
73. Rodas Rivera, R. Historia de la implantología y la oseointegración, antes y después de Brånemark *Rev Estomatológica Herediana*, 2013: vol. 23, 1. 39-43.
74. San Román F., "Paradontología". *Magyar Allatorvosok Lapja. Hungarian Veterinary Journal.* 7(50): 440-442. 1995.
75. San Román F., Llorens, M.P., Calderón A. "Orthodontic techniques for the correction of lingual deviation of upper incisors in the dog". *British Veterinary Dental Association Journal:* 3. 1992.
77. San Román, F., Llorens M.P., Peña M.T., García F., Prandi D. "Dental radiology in the dog, with conventional x-ray device". *Veterinary Radiology* 31,5,235-238. 1990.
78. San Román, F.; Montoliu, J.; Llorens, M.P. "Comparaison of two dental implants in dog. An experimental study". *J. Vet. Med.* 37, 138-147. 1990

79. Scarano, A.; Assenza, B.; Piattelli, M.; Thams, U.; San Roman, F.; Favero, GA.; Piattelli, A. Interimplant distance and crestal bone resorption: a histologic study in the canine mandible. *Clin Implant Dent Relat Res.* 6(3):150-156. 2004.
80. Schnitman P, Wöhrle P, Rubenstein J, DaSilva J, Wang N. Ten-year results for Brånemark implants immediately loaded with fixed prostheses at implant placement. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1997 12(4):495-503.
81. Schulte, W.; Heimke, G.; d'Hoedt, B. Endossale implantate (Frialit Typ Tübingen) aus Aluminiumoxidkeramik. *Der heutige Stand der Implantologie.* Carl Hanser Verlag. (1980).
82. Scialom, J. Intraosseous implants. *J. Oral Implant Transplant Surg.* 11: 18. (1965).
83. Scott, D.; Driskell, T.D.; Paulsrund, J.R.: Tricalcium phosphate ceramic-a reabsorbable bone implant: review and current status. *JADA*, vol 105, 1035-1038. (1982).
84. Smith, L. Ceramic plastic materials a base substitute. *Arch. Surg.* 87: 653-661. (1963).
85. Stefflik DE, McKinney RV. Historia de la implantología. En: McKinney RV, ed. *Implantes dentales endoóseos.* Barcelona: Mosby, 1993: 8-18.
86. Sullivan RM. Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective. *J Calif. Dent. Assoc.* 2001; 29(11):737-745.
87. Traini, T.; Assenza, B.; San Roman, F.; Thams, U.; Caputi, S.; Piattelli, A. Bone microvascular pattern around loaded dental implants in a canine model. *Clin Oral Investig. Jun;* 10(2):151-156. 2006.
88. Vignoletti, F.; Johansson, C.; Albrektsson, T.; de Sanctis, M.; San Roman, F.; Sanz Alonso, M. Early healing on implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog. De novo bone formation. *Journal of Clinical Periodontology*, 36: 265-277. 2009.
89. Williams, D.F.; Roaf, R. *Implants in surgery.* London, W.B. Saunders Company Ltd. (1973).
90. Zosky J. The evolution of implantology. *Ont. Dent. Assoc.:* 2007, 1: 27.

