

## Mecanobiología de la interfase hueso-implante dental

### Mechanobiology of bone-dental implant interphase

**Juan Carlos Vanegas Acosta<sup>I</sup>; Nancy Stella Landínez Parra<sup>II</sup>; Diego Alexander Garzón-Alvarado<sup>III</sup>**

<sup>I</sup>Máster en Ingeniería Biomédica. Grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería- GNUM. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

<sup>II</sup>Fisioterapeuta. Profesor Asistente. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

<sup>III</sup>Doctor en Ciencias (PhD), Máster en Ciencias, Ingeniero Mecánico. Profesor Adjunto. Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

---

#### RESUMEN

La osteointegración es la conexión estructural y funcional entre el hueso y un implante. Cuando un implante se inserta en el hueso, se crea la denominada interfase hueso-implante, una zona de unión entre la superficie del biomaterial del implante y el hueso circundante. La cicatrización de esta interfase depende de las condiciones biológicas del hueso, las características de diseño del implante y la distribución de cargas entre hueso e implante. En este artículo se hace una revisión del proceso de cicatrización de la interfase hueso-implante para el caso de un implante dental. El objetivo es describir la secuencia de eventos biológicos iniciados con la lesión causada por la inserción del implante y que concluyen con la formación de nuevo hueso en la interfase. Esta descripción incluye una novedosa clasificación de los fenómenos mecánicos que intervienen durante el proceso de cicatrización de los tejidos lesionados. Esta descripción mecanobiológica de la interfase hueso-implante dental se utiliza para determinar las características más relevantes a tener en cuenta en la formulación de un modelo matemático de la osteointegración de implantes dentales.

*Palabras clave:* interfase hueso-implante dental, cicatrización de heridas, crecimiento de hueso, mecanotransducción, mecanobiología.

## ABSTRACT

The osteointegration is the structural and functional connection between bone and implant. When an implant is inserted in bone, it creates the so-called bone-implant interphase, a joint zone between implant biomaterial surface and the surrounding bone. The healing of this interphase depends on bone biological conditions, characteristic of implant design and the distribution of loads between bone and implant. The aim of present article is to review of healing process of bone-implant interphase for a dental implant and also to describe the sequence of biological events beginning with lesion caused by implant insertion and leading to the formation of a new bone in the interphase. This description includes a novel classification of mechanical phenomena present in the healing process of tissues affected. This mechanobiological description of dental bone-implant interphase is used to determine the more significant features to be into account in formulation of a mathematical model of the osteointegration of dental implants.

*Key words:* Interphase, dental bone-implant, wound healing, bone growth, mechanotransduction, mechanobiology.

---

## INTRODUCCIÓN

La osteointegración es la conexión firme, estable y duradera entre un implante sujeto a carga y el hueso que lo rodea.<sup>1</sup> El éxito de esta conexión o interfase hueso-implante depende de factores biológicos y sistémicos del paciente<sup>1-3</sup> y de las características del implante y su superficie<sup>4,5</sup> entre otros factores. Una adecuada osteointegración está sujeta a la aceptación del implante por parte de los tejidos vivos<sup>6</sup> sin la formación de tejido fibroso en la interfase hueso-implante y sin la presencia de síntomas de inflamación severa.<sup>6-9</sup>

Por su parte, la interfase hueso-implante dental se caracteriza por las propiedades favorables al crecimiento y formación de nuevo hueso que posee el implante en su superficie<sup>10-13</sup> y por el diseño del implante, lo que le permite distribuir adecuadamente las cargas mecánicas ejercidas durante la masticación.<sup>5,6</sup> Por lo tanto, esta interfase debe considerarse como el resultado de la interacción de un conjunto de factores que modulan la respuesta biológica y que determinan el éxito de la osteointegración, entre los que se encuentran la respuesta inmune del paciente,<sup>3,6</sup> el procedimiento de inserción,<sup>10</sup> las características fisiológicas del hueso receptor,<sup>12</sup> los factores mecánicos del implante y su superficie,<sup>14,15</sup> y la acción de cargas mecánicas sobre el hueso y el implante.<sup>16</sup>

En general, el hueso es un tipo de tejido conectivo caracterizado por su matriz extracelular mineralizada. Esta matriz está formada por fibras de colágeno, iones de calcio y fosfato, y proteoglicanos que son depositados en forma de hidroxapatita y glicoproteínas.<sup>17</sup> Su composición permite que el hueso soporte cargas, brinde protección contra cargas externas a órganos sensibles como el cerebro y la médula espinal, y proporcione la reserva corporal de minerales involucrados en los procesos homeostáticos.<sup>16</sup> Debido al uso de estas reservas minerales y a la presencia de

---

cargas externas, el hueso se encuentra en una constante dinámica de crecimiento, resorción y deposición.<sup>16,17</sup> Esta dinámica permite que luego de una lesión el hueso tenga una recuperación condicionada a la dirección de las cargas externas a las que es sometido, con lo que se alcanza su completa adaptación anatómica y funcional.<sup>16</sup> Al proceso de recuperación del hueso tras una lesión se le conoce como proceso de cicatrización ósea,<sup>18,19</sup> mientras que a la ley que gobierna la adaptación del hueso a las cargas externas se le conoce como Ley de Wolf.<sup>16,20</sup>

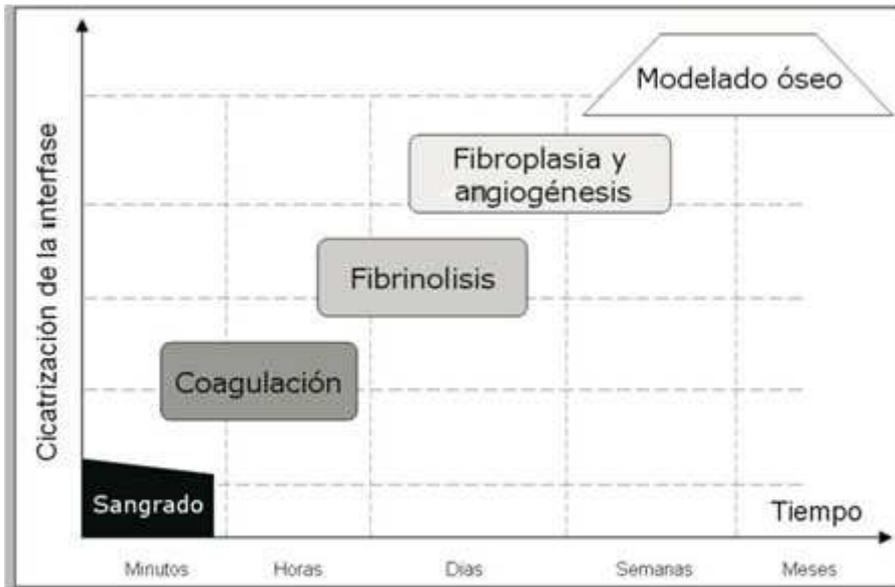
La cicatrización ósea es activada por cualquier lesión de la matriz mineralizada del hueso, como por ejemplo, la inserción de un implante dental.<sup>1</sup> Cuando esta matriz es expuesta a fluidos extracelulares, una serie de proteínas, enzimas, citoquinas y factores de crecimiento son liberados para activar la formación del hueso.<sup>19-22</sup> Atraídas químicamente, las células de la médula ósea y del hueso circundante invaden el sitio de la lesión proliferando y diferenciándose en células que recuperan anatómica y funcionalmente los tejidos lesionados.<sup>22,23</sup> Esta recuperación es estimulada y controlada por los efectos de carga causados por las cargas internas y externas y por la interacción entre las células, los tejidos en recuperación y la superficie del implante.<sup>3,5,12,24</sup> La suma de los factores biológicos asociados con la recuperación de los tejidos biológicos y la serie de eventos mecánicos que modulan su formación y adaptación biofísica es lo que se conoce como mecanobiología.<sup>25</sup>

El objetivo de este artículo es describir el proceso biológico de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental así como los diferentes estímulos mecánicos internos y externos que regulan la recuperación de los tejidos lesionados. El análisis de la mecanobiología involucrada permite obtener una abstracción simplificada de la interfase hueso-implante dental que puede ser utilizada para el planteamiento de un modelo matemático de la osteointegración del implante dental. En la siguiente sección se realiza una descripción de la secuencia de eventos biológicos y bioquímicos que permiten la formación de nuevo hueso en la interfase hueso-implante dental. Luego se introduce una novedosa clasificación de los fenómenos mecánicos presentes durante todo el periodo de cicatrización de la interfase y su influencia en la osteointegración del implante. Finalmente se revisan diferentes modelos matemáticos presentes en la literatura que describen algunos mecanismos de recuperación tisular propios de la cicatrización de la interfase hueso-implante dental y que junto con la realidad mecanobiológica de la interfase, permiten formular un modelo matemático simplificado de la osteointegración del implante.

## **DESARROLLO**

### **Cicatrización de la interfase hueso-implante dental**

El proceso biológico de formación de la interfase hueso-implante dental está relacionado con el proceso de cicatrización de una fractura.<sup>12</sup> Tras una lesión, como la producida por el procedimiento de inserción de un implante dental, la matriz ósea mineralizada se recupera siguiendo cuatro etapas (figura 1), cada una asociada a un evento biológico característico:<sup>18,26</sup> 1. formación del hematoma (sangrado y coagulación); 2. degradación del coágulo y limpieza de la herida (fibrinólisis); 3. formación de tejido granular (fibroplasia y angiogénesis) y 4. formación de nueva matriz ósea (modelado óseo).



**Fig. 1.** Proceso de recuperación de la matriz ósea mineralizada en la interfase, según el tiempo.

Durante el procedimiento quirúrgico de inserción de un implante dental es común que se presente sangrado debido a la lesión causada sobre los tejidos blandos (encía) y los tejidos duros (hueso alveolar).<sup>27-29</sup> Este sangrado es el punto de partida de la serie de eventos biológicos que concluyen con la osteointegración de la interfase hueso-implante. El sangrado y coagulación resumen la respuesta inicial a la lesión y concluyen con la formación del hematoma o coágulo.<sup>30</sup> La posterior degradación de este coágulo permite la recuperación de las estructuras vasculares y la formación de una nueva red fibrilar de tejido conectivo primario denominado tejido granular.<sup>11,19</sup> A partir de este tejido granular comienza la migración y diferenciación de las células osteoprogenitoras que finalmente restauran la matriz ósea mineralizada.<sup>12</sup> En adelante, se explican en detalle cada uno de estos eventos biológicos.

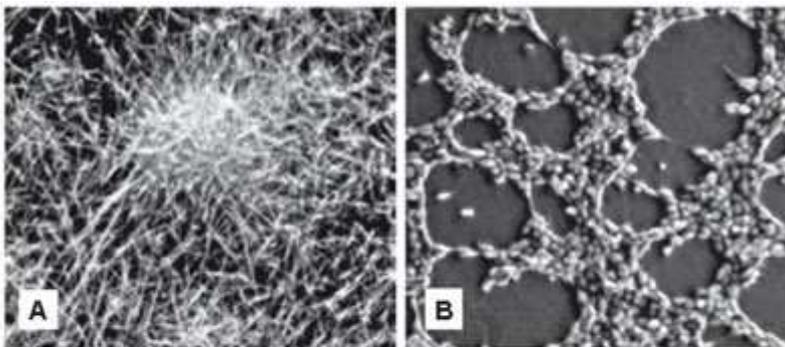
#### *Sangrado y coagulación*

Durante la inserción del implante, la sangre conducida por los vasos sanguíneos averiados infiltra el sitio de implantación. La sangre contiene glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas.<sup>31</sup> Aunque los glóbulos rojos están más orientados al transporte de oxígeno, son los leucocitos y las plaquetas las encargadas de iniciar el proceso de cicatrización.<sup>12</sup> Los leucocitos o glóbulos blancos son los encargados de iniciar la respuesta inmunológica, mientras que las plaquetas se encargan de detener el flujo de sangre producido tras la lesión.<sup>12,30</sup> Las plaquetas contienen un amplio número de glicoproteínas (GP), un denso sistema tubular y dos tipos de gránulos: los gránulos densos y los gránulos  $\alpha$ .<sup>30</sup> Los gránulos densos contienen nucleótidos de adenosina, serotonina e histamina.<sup>12,32</sup> Por su parte, los gránulos  $\alpha$  contienen el factor de von Willebrand (vWF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), y una proteína conocida como fibrinógeno.<sup>32,33</sup> El factor vWF realiza funciones de adhesión tisular<sup>32</sup> mientras que el factor PDGF estimula la proliferación de células mesenquimales y actúa como agente mitogénico de células de tejido conectivo.<sup>26</sup> Por su parte, el fibrinógeno participa activamente en los mecanismos de adhesión celular de las plaquetas y constituye el 10 % del contenido de los gránulos  $\alpha$ .<sup>34</sup> El

fibrinógeno también está presente en la sangre y tiene un papel importante durante todo el proceso de coagulación.<sup>35</sup>

Con el sangrado inician los eventos biológicos que culminan con la cicatrización de la herida. La primera parte de esta cicatrización comienza con la constricción de los vasos sanguíneos averiados y la formación de un tapón de plaquetas que detiene el flujo de sangre.<sup>30,32</sup> Normalmente, las plaquetas no se adhieren al endotelio que recubre los vasos sanguíneos. Sin embargo, cuando los vasos sanguíneos son averiados, la sangre es expuesta al ambiente subendotelial rico en colágeno y microfibrillas y las plaquetas liberadas utilizan las glicoproteínas presentes en su citoplasma para adherirse a su nuevo entorno a través de puentes de unión con el factor vWF y el fibrinógeno.<sup>32</sup> Se ha encontrado que en la superficie de un implante, este mecanismo de adhesión de las plaquetas es función de la microtextura en dicha superficie, lo que sugiere que los implantes con una topografía superficial rugosa presentan una mayor adhesión que los implantes con topografía superficial lisa.<sup>12,14</sup> Además, el contacto de la sangre con la superficie del implante crea sobre ésta última una capa de proteínas que modula el contacto de las células que arriban del tejido circundante.<sup>36</sup> La presencia de proteínas de adhesión denominadas integrinas en esta capa permite que las células se unan a la superficie del implante, se desplacen sobre él, proliferen y se diferencien.<sup>36,37</sup>

Tras su adhesión, las plaquetas se activan para liberar su contenido granular en el ambiente extracelular,<sup>12,19</sup> cambian de forma y extienden prolongaciones citoplasmáticas que incrementan la interacción entre ellas. Esta interacción o agregación permite que las plaquetas se acumulen rápidamente en el endotelio de los vasos sanguíneos y formen un tapón que detiene temporalmente el flujo de sangre<sup>35</sup> (figura 2A). Este tapón temporal de plaquetas es el inicio de una cascada de eventos que finaliza con la coagulación de la sangre y la formación de un tapón hemostático.



**Fig. 2.** A agregación plaquetaria, como fase inicial de la coagulación.  
B. Proliferación de células endoteliales.

La reacción fundamental a partir de la cual se forma este nuevo tapón consiste en la conversión del fibrinógeno soluble en el plasma sanguíneo en una proteína insoluble denominada fibrina. Esta reacción está mediada por una serie de moléculas presentes en la sangre conocidas como factores de coagulación que entre sí convierten la protombina (factor II) en trombina (factor IIa).<sup>35,38,39</sup> La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina que luego son ensamblados en una red de fibras insolubles.<sup>32,33</sup> Estas fibras forman el coágulo de fibrina que detiene completamente el flujo de sangre y además protege los tejidos dejados al descubierto tras la inserción del implante.<sup>19</sup>

Aunque la formación del coágulo o hemostasis<sup>12</sup> es crucial en la fase inicial de la cicatrización, su remoción es pertinente para la formación de nuevo tejido. Por lo

tanto, alrededor del tercer día después de la inserción del implante,<sup>18,40</sup> el coágulo comienza a ser destruido por un proceso conocido como fibrinólisis.<sup>18</sup>

#### *Degradación del coágulo*

Para que las células que restauran los tejidos lesionados puedan migrar hacia la superficie del implante es necesario que exista una ruta para su avance a través del coágulo. Esta ruta de avance se obtiene mediante la degradación de las fibras de fibrina en los vasos sanguíneos.<sup>41</sup> Este proceso, conocido como fibrinólisis, se encarga de retirar el exceso de fibrina presente en las inmediaciones de los vasos sanguíneos lesionados<sup>30</sup> mediante la acción enzimática de la plasmina.<sup>19,41,42</sup> La plasmina es una proteína presente en el plasma sanguíneo en su forma inactiva denominada plasminógeno. La plasmina tiene un papel importante en la reparación del tejido lesionado no sólo porque degrada la fibrina del coágulo y otras glicoproteínas de la matriz extracelular, sino porque estimula la activación en las células endoteliales de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs).<sup>19,42,43</sup> Las MMPs son una familia de enzimas que degradan los componentes orgánicos insolubles de la matriz extracelular, entre ellos el colágeno, y proporcionan un efecto de diferenciación de células óseas gracias a la liberación de moléculas de señalización contenidas en los residuos de la degradación.<sup>15</sup> La activación de las MMPs dispara una cascada de activación esencial para la migración celular, la liberación y activación de factores de crecimiento y la regeneración tisular.<sup>43</sup>

Al tiempo que la plasmina degrada la fibrina de los vasos sanguíneos, aumenta la presencia de neutrófilos y macrófagos que se encargan de eliminar por fagocitosis el tejido necrótico y los productos de desecho en que se transforma la fibrina.<sup>12,18</sup> En conjunto, estas células se encargan de la eliminación de bacterias y de la limpieza de la interfase.<sup>19</sup> Una vez que el tejido de desecho ha sido retirado y la interfase se ha limpiado, los neutrófilos sufren una muerte programada o apoptosis y son removidos por la acción de los macrófagos.<sup>18</sup> Finalmente, el hueso lesionado durante el procedimiento de inserción del implante es degradado y fagocitado.<sup>44</sup> Las siguientes fases del proceso de cicatrización son activadas si se logra limpiar la interfase de todo desecho biológico.<sup>45</sup> El control de la apoptosis celular regula la respuesta celular inmune al mismo tiempo que se inicia el reclutamiento de células fibrogénicas y se estimulan la formación de nuevos capilares,<sup>40</sup> lo que da inicio a la formación del tejido granular.<sup>19</sup>

#### *Formación del tejido granular*

Alrededor del cuarto día de cicatrización, un proceso conocido como fibroplasia reemplaza el coágulo de fibrina por una nueva matriz extracelular compuesta en gran medida por nuevos capilares, macrófagos, fibroblastos y tejido conectivo laxo.<sup>19</sup> Esta nueva matriz facilita la migración de las células osteoprogenitoras,<sup>18</sup> estimuladas por los factores PDGF y TGF- $\beta$ <sup>12</sup> y por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) producido por macrófagos, monocitos, células mesenquimales y osteoblastos.<sup>40</sup> El factor FGF proporciona un efecto mitogénico para los osteoblastos y los fibroblastos localizados en el tejido conectivo circundante<sup>21</sup> y promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>19, 26</sup> A medida que el proceso de cicatrización avanza, la matriz provisional de fibrina es reemplazada por una nueva matriz rica en colágeno y fibronectina sintetizada por los fibroblastos que migran dentro de la herida.<sup>19,21</sup>

El origen de estos fibroblastos es variado. Mientras algunos provienen del tejido conectivo circundante, otros provienen de pericitos del endotelio vascular de

capilares y vénulas cercanas que son inducidos a migrar y proliferar en la herida especialmente por acción de los factores PDGF y TGF- $\beta$ .<sup>12,19,21,26</sup> Entre el 7-10 día de cicatrización, algunos de los fibroblastos en la herida se transforman en miofibroblastos<sup>21</sup> caracterizados por tener microfilamentos citoplasmáticos de  $\alpha$ -actina de músculo liso que les permite generar las fuerzas contráctiles responsables de la contracción de la herida.<sup>12,19, 21</sup> Esta contracción responde a la labor de los fibroblastos de unir los márgenes de una herida para aumentar la rapidez de la cicatrización y a la tensión causada sobre la matriz durante su migración.<sup>21</sup> En las etapas finales de la fibroplasia, el número de fibroblastos y miofibroblastos presentes comienza a disminuir por efecto de la apoptosis celular.<sup>19</sup>

La necesidad de restaurar la red vascular en la región afectada, y con ella, el suministro de oxígeno y alimento para los nuevos tejidos, inicia un proceso paralelo a la fibroplasia denominado angiogénesis.<sup>18,48</sup> La angiogénesis permite la formación y crecimiento de vasos sanguíneos a partir de la migración y proliferación de células endoteliales mediante un fenómeno conocido como arteriogénesis (figura 2B).<sup>48</sup> Este fenómeno causa la expansión o ramificación de los vasos sanguíneos existentes a partir de la formación de vasos colaterales con los que se recupera el suministro de sangre en la zona de la lesión.<sup>48,49</sup>

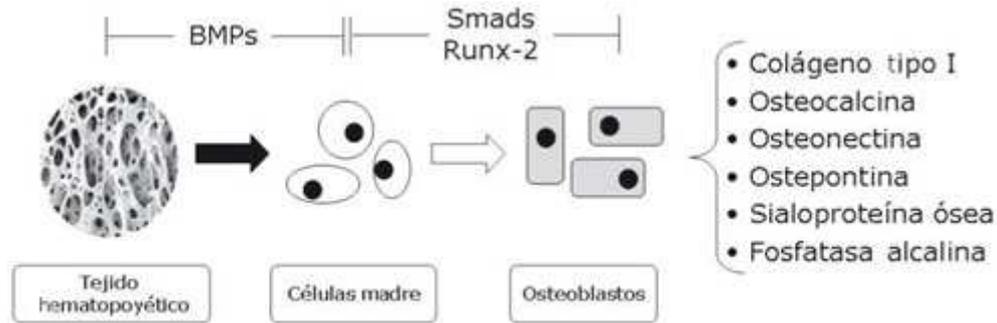
Esta expansión de la red vascular comienza con la liberación de factores de crecimiento como el factor FGF, el factor TGF- $\beta$  y el factor de crecimiento vascular (VEGF), producidos principalmente por las células endoteliales y las células mesenquimales.<sup>26,48,50</sup> Cuando un capilar es lesionado, comienza la degradación de su membrana basal y del tejido intersticial que rodea la lesión, debido a la actividad de varias MMPs como la MMP2, MMP3, y MMP9.<sup>51-53</sup> Con esta degradación, las células endoteliales comienzan su migración y proliferación hacia la zona del estímulo angiogénico para hacer uso de la matriz provisional de fibrina.<sup>19,47</sup> La formación del nuevo capilar comienza con el arribo de las células endoteliales a la zona de degradación, en donde, a partir del extremo del capilar lesionado, crean estructuras tubulares o brotes del capilar existente que luego se dividen en anastomosis que terminan por invadir el área de la lesión.<sup>51</sup> Finalmente, el nuevo capilar es provisto de una nueva membrana basal creada mediante procesos de remodelado angiogénico<sup>54</sup> y de células musculares y pericitos que incrementan su soporte.<sup>47</sup>

Los nuevos vasos sanguíneos así creados proporcionan el oxígeno y los nutrientes necesarios para el creciente número de células en el nuevo tejido.<sup>18,49</sup> De hecho, el término tejido granular proviene de la apariencia roja granular de los nuevos vasos sanguíneos que invaden el tejido en cicatrización. Como en el caso de los fibroblastos, las células endoteliales que participan en la angiogénesis entran en un estado de muerte programada durante las siguientes etapas de formación de los nuevos tejidos.<sup>19,53</sup>

### *Modelado óseo*

Una vez termina el proceso de recuperación del suministro de sangre, se inicia un proceso de recambio de la matriz provisional de tejido conectivo sintetizada por las células osteoprogenitoras que culmina con la formación de nuevo hueso. Este proceso se conoce como modelado óseo.<sup>16</sup> Aunque la recuperación del tejido óseo a lo largo de la nueva estructura vascular inicia unos 21 días después de la lesión,<sup>18,40</sup> las células osteoprogenitoras comienzan a aparecer desde incluso el tercer día. Su aparición está asociada a la diferenciación hematopoyética de células madre<sup>55</sup> activada por las proteínas morfogénicas de hueso (BMP) producidas por las células

mesenquimales y los fibroblastos.<sup>26</sup> La posterior activación del complejo de proteínas SMAD encargadas de transmitir la señal de las BMPs al núcleo de estas células y la expresión en ellas del factor Cbfa-1/Runx-2 encargado de activar el genotipo osteogénico, conduce a la diferenciación final de los osteoblastos<sup>56</sup> (figura 3), células encargadas de secretar los compuestos de la nueva matriz ósea y de regular su mineralización.<sup>3</sup>



**Fig. 3.** Proceso de diferenciación osteoblástica, durante la cicatrización ósea.

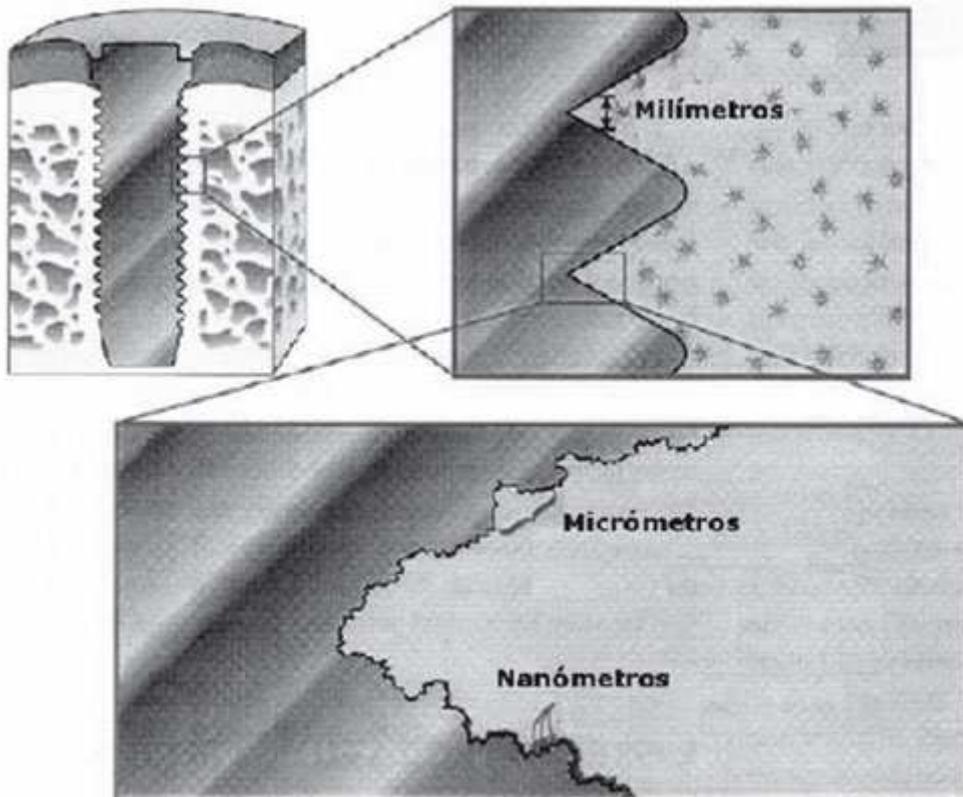
Esta matriz se compone en un 90% de proteínas colágenas, especialmente colágeno tipo I, y en un 10 % de proteínas no colágenas,<sup>57</sup> entre las que se encuentran la osteocalcina, la osteonectina, la sialoproteína ósea, y la osteopontina.<sup>3,16</sup> Otros productos de secreción de los osteoblastos son los proteoglicanos I y II, más conocidos como PG-1 y PG-2, relacionados con el crecimiento y cambio en el diámetro de las fibras de colágeno<sup>57</sup> y la fosfatasa alcalina o ALP, una molécula que promueve la formación de cristales minerales en la matriz extracelular<sup>16,58</sup> y que junto con la síntesis de colágeno caracterizan el linaje osteogénico.<sup>22,58</sup>

Durante el proceso de diferenciación de los osteoblastos se pueden distinguir cuatro tipos de células: preosteoblastos, células de recubrimiento, osteoblastos y osteocitos.<sup>22,59,60</sup> Los preosteoblastos, como precursores osteoblásticos, comparten algunas características del fenotipo con los osteoblastos como la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina pero no expresan los productos de secreción de los osteoblastos maduros.<sup>59,61</sup> Las células de recubrimiento son más inactivas que los osteoblastos y con su forma delgada y alargada recubren la superficie del hueso.<sup>3,59</sup> Los osteocitos son el tipo de células óseas más abundante, aproximadamente en una relación 10 a 1 respecto a los osteoblastos. Proviene de osteoblastos maduros que quedan inmersos en la matriz extracelular mineralizada.<sup>59</sup> En el proceso de diferenciación, los osteocitos pierden la capacidad de sintetizar matriz ósea pero adquieren otras, entre las que se destacan la homeostasis del calcio en la sangre y el control de la adaptación funcional del hueso.<sup>16,60</sup> Al quedar inmersos en la matriz extracelular, los osteocitos adoptan una forma estrellada con extensiones citoplasmáticas en forma de dendritas.<sup>16,22</sup> Mediante estas extensiones, los osteocitos se conectan entre sí y con los osteoblastos que rodean el hueso en su forma de células de recubrimiento.<sup>61</sup> Estas conexiones crean uniones comunicantes o *gap junctions*<sup>16,57</sup> entre el citoplasma de los osteocitos y el citoplasma de los osteoblastos. La función de estas uniones es formar una red de células al interior de la matriz mineralizada que permite la conversión de los estímulos mecánicos externos en señales bioquímicas que controlan la deposición y la resorción del hueso.<sup>16,60,62</sup>

La formación de hueso, más conocida como osteogénesis, comienza a partir de las estructuras vasculares.<sup>18,59</sup> Las células osteoprogenitoras migran y se reúnen en las cercanías de un capilar en donde comienzan a diferenciarse en osteoblastos y secretan las primeras fibras de colágeno. Estas fibras iniciales son pequeñas, tienen

una distribución desordenada y dejan extensos espacios alrededor del capilar.<sup>16</sup> A medida que esto sucede, algunos osteoblastos se convierten en osteocitos que comienzan a secretar factores de inhibición que disminuyen la tasa de formación de hueso.<sup>63</sup> Cuando la deposición alcanza unos 20 mm de altura comienza la mineralización.<sup>16</sup> La mineralización de esta nueva matriz conocida como osteoide ocurre entre 24 y 74 horas después de su formación y se caracteriza por la nucleación de cristales de fosfato cálcico y su conversión en hidroxapatita, principal mineral del hueso.<sup>16,59</sup> La liberación de estos primeros cristales activa una reacción en cadena que tiene como objetivo la nucleación de cada molécula de colágeno presente en el nuevo osteoide. Finalmente, procesos ulteriores de deposición y aposición ósea causan el remodelado de la matriz mineralizada que convierte la matriz primaria en una matriz rígida que cumple con las condiciones fisiológicas del hueso.<sup>16</sup> Debido a esto, el proceso completo de osteogénesis y recuperación ósea puede tomar entre 2 y 6 meses.<sup>3,6,18</sup>

En el caso de los implantes dentales, tanto la síntesis de nuevo osteoide como su mineralización están relacionadas con la topografía superficial del implante.<sup>12,15,64</sup> Los implantes dentales en su superficie deben tener la habilidad de soportar las tensiones ejercidas por las células que migran sobre la red de fibrina y colágeno y que restauran los tejidos lesionados.<sup>12,21,47</sup> Se ha identificado que esta superficie debe tener una topografía a nivel de micro y nano escala que semeje la superficie natural del hueso (figura 4).<sup>14,15,64</sup> Un tratamiento superficial que cree una topografía de este tipo incrementa el área superficial de contacto entre el implante dental y los tejidos en formación e intensifica la absorción de proteínas que estimulan la activación y degranulación de las plaquetas,<sup>15, 37</sup> la formación de la red de fibrina y la migración de las células osteoprogenitoras hacia la superficie del implante.<sup>12</sup>



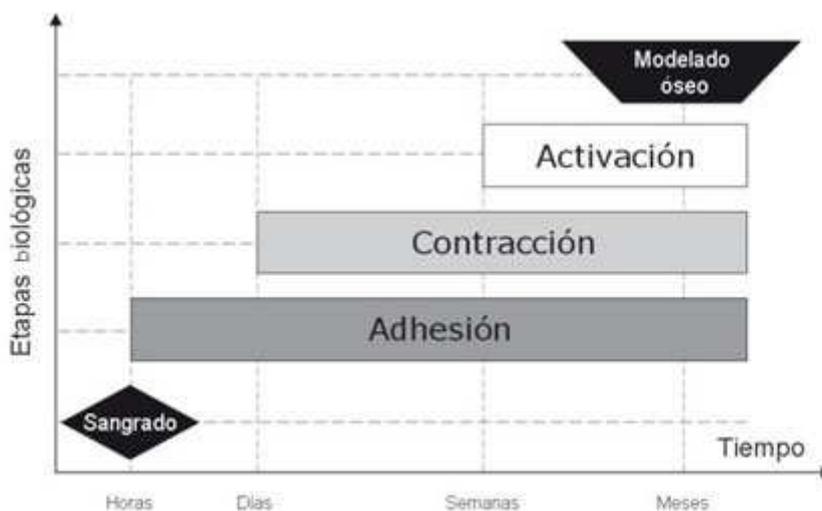
**Fig. 4.** Superficie ósea a nivel de micro y nanoescala que semeja la superficie natural del hueso.

La formación del osteoide sobre la superficie del implante inicia con deposición de una línea de cementación que corresponde a una capa de matriz mineralizada no colágena que suaviza la superficie rugosa. Esta línea de cementación se invagina, interdigita y entrelaza con la superficie del implante y activa la formación de osteoide colágeno.<sup>14</sup> Sobre la línea de cementación, los osteoblastos diferenciados continúan formando la nueva matriz que luego es mineralizada. Se ha encontrado que implantes con superficies lisas tienen menor capacidad de retener el nuevo osteoide en comparación con los implantes con tratamientos superficiales,<sup>5,65</sup> con lo cual, la línea de cementación se convierte en la frontera que asegura la osteointegración entre el biomaterial y el tejido vivo.<sup>12</sup>

Con el modelado termina el proceso biológico de cicatrización de la interfase hueso-implante dental. Sin embargo, factores como: 1. la adhesión celular; 2. la migración y proliferación de las células sobre los tejidos circundantes y 3. la acción de las cargas internas y externas se encuentran relacionados con la respuesta mecánica de dicha interfase. En la siguiente sección se describen cada uno de estos factores y se pone en evidencia la realidad mecanobiológica de la interfase hueso-implante dental.

### Actividad mecánica en la interfase hueso-implante dental

Desde el punto de vista biológico, la formación de la interfase hueso-implante dental incluye una serie de respuestas tisulares y celulares que permiten la recuperación de los tejidos lesionados y la formación de nuevo hueso alrededor del implante. Sin embargo, estos eventos biológicos se encuentran relacionados con fenómenos mecánicos causados por la actividad de las células y las proteínas disueltas en el entorno extracelular, y por la transmisión de cargas externas necesarias para la recuperación tisular.<sup>66</sup> En la interfase hueso-implante dental, estos fenómenos mecánicos pueden clasificarse de acuerdo a su naturaleza en: 1. fenómenos de adhesión; 2. fenómenos de contracción y 3. fenómenos de activación (figura 5).



**Fig. 5.** Etapas de integración en la interfase hueso -implante dental, 1) fenómenos de adhesión, 2) fenómenos de contracción, y 3) fenómenos de activación.

### Fenómenos de adhesión

Los fenómenos de adhesión son aquellos producidos por la fijación de las células a un sustrato.<sup>57</sup> Durante la cicatrización de la interfase, el sustrato puede ser la superficie del implante, los tejidos existentes o los tejidos en formación. Los fenómenos de adhesión se caracterizan por la presencia de tensiones entre el citoplasma de las células y el sustrato al cual se adhieren.<sup>67</sup> Esta adhesión celular se divide en dos fases: una primera fase de acercamiento en la que, en cuestión de minutos, las fuerzas iónicas y las fuerzas de Van der Waals gobiernan la interacción físico-química entre las células y la superficie,<sup>59</sup> y una fase de adhesión que dura varias horas en las que ocurre la interacción proteica entre la célula y el sustrato.<sup>37,59</sup>

El proceso de adhesión tiene lugar en sitios específicos del sustrato en los que las integrinas permiten la conexión entre el citoesqueleto de la célula y la matriz extracelular.<sup>37</sup> En estos sitios, denominados contactos focales, las integrinas se agrupan y actúan sobre las cadenas de actina presentes en el citoplasma celular logrando que la distancia entre la célula y el sustrato disminuya a unos 10-15 nm.<sup>59,68</sup> Esta nueva distancia crea una tensión de adhesión con un orden de magnitud de  $10^{-12}$  N<sup>67</sup> que regula la capacidad de migración, proliferación y diferenciación de la célula.<sup>15</sup>

En general, las fuerzas de tensión creadas por los fenómenos de adhesión son el primer tipo de control mecánico que existe a lo largo del proceso de cicatrización de la interfase hueso-implante. En este primer control, la acción de unión de las integrinas actúa como el primer mecanismo sensible a las cargas externas capaz de convertir un estímulo físico en una respuesta biológica, proceso conocido como mecanotransducción.<sup>66</sup> Tras la adhesión, las células comienzan a desarrollar cambios en su citoplasma, expandiéndose y aumentando el área de contacto con el sustrato.<sup>16</sup> Esta expansión activa la migración y proliferación celulares que crean tensiones adicionales.<sup>68</sup> Estas nuevas tensiones hacen parte de la segunda clasificación de fenómenos mecánicos: los fenómenos de contracción.

### **Fenómenos de contracción**

La contracción es un fenómeno mecánico producido por las células al desplazarse sobre un sustrato.<sup>21</sup> Durante la cicatrización de la interfase hueso-implante dental, la contracción es consecuencia de la migración celular durante la fibroplasia, la angiogénesis y el modelado.<sup>19</sup> En la fibroplasia y modelado, los fibroblastos y células osteoprogenitoras se adhieren a la red de fibrina y comienzan a desplazarse a través de ella en un intento por colonizar la superficie del implante.<sup>14</sup> Durante este desplazamiento, se ejercen tensiones sobre las fibras que eventualmente pueden contraer la red y separarla del implante. Estas tensiones tienen una magnitud de aproximadamente 3 nN y están asociadas a la actividad de contracción creada por los fibroblastos al diferenciarse en mioblastos.<sup>12,19</sup>

Los fenómenos de contracción son producto del movimiento celular creado por gradientes de concentración en las sustancias quimiotractantes específicas para un contingente celular.<sup>69</sup> Cuando existe un gradiente de quimioattractante, las células activadas ejercen fuerzas de tracción que inducen la aparición de múltiples contactos focales que contraen el citoesqueleto celular de actina y que finalmente desplazan la célula.<sup>67</sup> Sin embargo, el movimiento celular no sólo es favorecido por estos gradientes de concentración sino por la rigidez y la topografía del sustrato sobre el cual se realiza el desplazamiento.<sup>68</sup>

Por lo tanto, cualquier intento de migración celular sobre la red de fibrina es fallido si no existe una adecuada adhesión celular. Es decir, la adhesión celular es la condición necesaria para que exista migración celular sobre un sustrato.<sup>12,70</sup> De acuerdo a la superficie del sustrato, se consideran tres tipos de adhesión: un primer tipo en el que la superficie es poco adhesiva y las células no se fijan, un segundo tipo en el que el sustrato es altamente adhesivo y las células al fijarse pierden capacidad para moverse, y un tercer tipo en que el balance entre las fuerzas de adhesión permite la movilidad celular.<sup>71</sup> Si se obtiene este balance de fuerzas, debe existir un compromiso entre los fenómenos de adhesión celular y la superficie del sustrato para que los fenómenos de contracción permitan la migración celular. Recientemente, se ha utilizado el término mecanosensado para referirse al proceso mediante el cual las células tras su adhesión al sustrato ejercen fuerzas de contracción con el objeto de explorar su entorno. Se cree que son las integrinas las encargadas de regular este mecanismo debido a su capacidad de transmitir los estímulos mecánicos desde y hacia el interior de la célula.<sup>68</sup> La aparición de estas fuerzas da lugar al concepto de tensegredad celular,<sup>72</sup> según el cual cada célula se encuentra en equilibrio respecto a las fuerzas de contracción generadas en el citoesqueleto de actina y a las fuerzas de compresión o reacción producidas en los contactos focales con el sustrato. Este hecho explica porqué es necesario suturar una herida profunda para lograr su cicatrización.<sup>72</sup> Tanto la tensegredad como el mecanosensado constituyen la base de la acción mecánica en los procesos de movimiento celular y ayudan a explicar el fenómeno de la mecanotransducción.

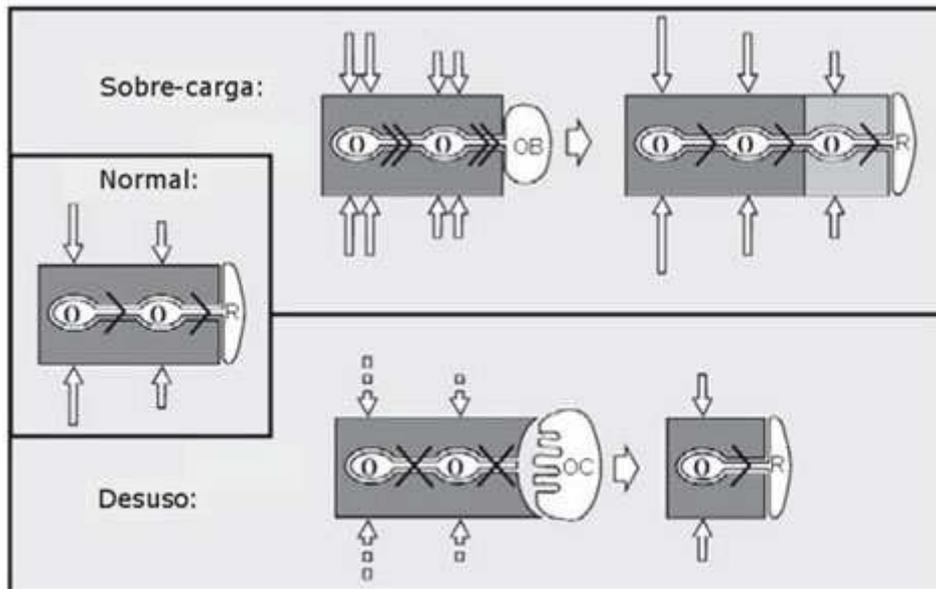
### **Fenómenos de activación**

Los fenómenos mecánicos de activación son aquellos que en presencia de una carga externa inducen la actividad metabólica necesaria para producir cambios estructurales en la matriz extracelular. En general, los fenómenos de activación se llevan a cabo en la etapa final de la cicatrización de la interfase hueso-implante y constituyen la denominada mecanotransducción ósea.<sup>16,62,73</sup> La interacción entre el proceso biológico y las cargas externas constituye la base del concepto de la mecanotransducción y explica la adaptación funcional a las cargas que exhibe el hueso, descrita por la Ley de Wolf.<sup>16,20,44,74</sup>

La mecanotransducción ósea es el proceso mediante el cual las células de la matriz ósea censan los estímulos mecánicos externos que producen como respuesta una serie de señales biológicas que estimulan la producción o degradación de la matriz.<sup>16,20</sup> Las células encargadas de controlar esta señalización son los osteocitos y en general, la red de interconexión generada entre ellos que proporciona la estructura celular necesaria para el censado de los estímulos mecánicos.<sup>16,20,62</sup> Aunque los osteocitos están rodeados por la matriz ósea calcificada, la mineralización del osteoide deja un espacio sin calcificar en las cercanías del citoplasma de cada célula (laguna) y de las extensiones citoplasmáticas a través de las cuales se interconectan (canalículos). Este conjunto de estructuras conforman el denominado sincitio de los osteocitos, base del mecanismo de mecanotransducción.<sup>61</sup> Por medio de las conexiones adicionales que los osteocitos tienen con los capilares y mediante un mecanismo de trasudación por gradientes de presión,<sup>48</sup> el sincitio de los osteocitos se llena de un líquido pericelular que produce una presión hidrostática natural.<sup>16,73</sup> Cuando se aplica una carga externa, se crean diferencias en la presión del fluido y se obtiene un flujo neto que induce un esfuerzo.<sup>62,73</sup> Este esfuerzo activa en los osteocitos la producción de una serie de señales bioquímicas similares a las producidas por las células endoteliales cuando el flujo de sangre aumenta y que permiten la dilatación de los vasos sanguíneos.<sup>62</sup> Entre estas señales bioquímicas se encuentran las prostaglandinas y el óxido nítrico (NO).<sup>16,62,74</sup> Las prostaglandinas, en particular la PGE-2, inducen la proliferación y

diferenciación de osteoclastos,<sup>16</sup> células encargadas de la degradación de la matriz ósea mineralizada, mientras que el NO estimula la proliferación osteoblástica.<sup>16,62</sup>

En condiciones normales de carga, los osteocitos se mantienen estables debido al continuo intercambio de nutrientes y desechos. En estas condiciones, la red de osteocitos es estable y las uniones comunicantes son funcionales.<sup>16</sup> En presencia de una sobrecarga, el cambio en la presión del fluido estimula los osteocitos a inducir el reclutamiento de osteoblastos para producir un nuevo osteoide que recupere el equilibrio mecánico.<sup>74</sup> Por el contrario, cuando el estímulo de carga disminuye, por ejemplo durante largos periodos de descanso o en estados de ingravidez, los osteocitos pierden la estimulación mecánica producida por el fluido. Esto causa que la viabilidad de los osteocitos se reduzca y que entren en estado de apoptosis.<sup>16</sup> En este caso, la necesidad de recuperar el estímulo mecánico causa que los osteocitos induzcan el reclutamiento de osteoclastos y se produzca la resorción de hueso hasta recuperar el equilibrio en la presión del fluido<sup>63,74</sup> (figura 6). Un segundo mecanismo de resorción está relacionado con los estímulos de carga repetitivos que producen microfRACTURAS en la matriz mineralizada.<sup>60</sup> Estas microfRACTURAS pueden lesionar las interconexiones entre los osteocitos, lo que induce el reclutamiento de osteoclastos, la resorción de hueso y la posterior aposición de nuevo osteoide para eliminar el daño.<sup>16,74</sup>



**Fig. 6.** El aumento del estímulo mecánico favorece la proliferación osteoblástica. La disminución del estímulo mecánico causa reclutamiento de osteoclastos y la resorción de hueso.

Desde el punto de vista macroestructural, el estímulo mecánico cambia el volumen de la matriz ósea y del sincitio y en consecuencia altera la presión hidrostática que produce la respuesta bioquímica mencionada. Este cambio en el volumen de la matriz está controlado por la respuesta de tipo viscoelástica que exhibe el hueso en respuesta a la carga externa.<sup>20</sup> De acuerdo a esto, el hueso actúa de forma viscosa ante cargas de baja magnitud y se comporta como un material elástico cuando se somete a cargas de gran magnitud.<sup>11</sup> Esta propiedad viscoelástica se debe a la madurez de la red de colágeno y a la mineralización de los núcleos de hidroxapatita<sup>44</sup> y explica porqué la formación de hueso depende del estímulo mecánico y es mayor cuando la carga es dinámica y menor cuando la carga es estática.<sup>20,62</sup>

Las cargas dinámicas se caracterizan por su frecuencia, que puede estar en el rango de 10 a 100 Hz, y porque tienen un efecto osteogénico independiente de su magnitud.<sup>62</sup> No obstante, los niveles de magnitud de carga regulan la aposición y resorción de hueso y definen su adaptación funcional. En el caso de la interfase hueso-implante dental, estas cargas ajustan la propiedad viscoelástica del nuevo hueso y junto con la superficie del implante aumentan sus propiedades biomecánicas.<sup>20</sup> Se cree que la aplicación de cargas que generan esfuerzos entre 250 y 400 psi producen un máximo crecimiento del hueso en la interfase,<sup>75</sup> mientras que un esfuerzo mayor a los 700 psi produce la resorción patológica del hueso así como un esfuerzo menor a 200 psi induce su atrofia.<sup>76</sup> Adicionalmente, la adaptación funcional de la interfase hueso-implante dental depende de la estabilidad del implante, determinada por los micromovimientos del implante que dan lugar a la formación de tejido fibroso que conduce a la pérdida de estabilidad en la interfase y ausencia de osteointegración,<sup>9,5,77</sup> y por la presencia de cargas cortantes de gran magnitud.<sup>20</sup>

La presencia continua de los estímulos mecánicos permite la consolidación del nuevo tejido óseo y la correcta cicatrización de la interfase hueso-implante dental. Este balance entre estímulo mecánico y proceso biológico es la realidad anatómica y funcional que sustenta la idea de la mecanobiología como una ciencia que estudia la acción biológica del estímulo mecánico y cómo este condiciona la arquitectura de los tejidos.<sup>25</sup> Aunque gran parte del conocimiento que se tiene sobre el tema proviene de trabajos experimentales, en los últimos años se han obtenido resultados cuantitativos a partir del desarrollo de modelos matemáticos computacionales que analizan numéricamente los procesos biológicos y los fenómenos mecánicos. Un adecuado balance entre la mecanobiología experimental y la computacional permite una mayor interpretación de los resultados experimentales y una mejor provisión de datos para los modelos matemáticos.<sup>25</sup> En la siguiente sección se mencionan algunos modelos matemáticos útiles para formular un modelo que contribuya a ampliar el conocimiento de la interfase hueso-implante dental y su osteointegración.

### **Modelado matemático**

Aunque en la interfase hueso-implante dental confluyen tanto factores biológicos como mecánicos, la mayoría de los modelos matemáticos reportados consideran únicamente los factores mecánicos y obtienen conclusiones sobre la viabilidad a largo plazo de los implantes, la distribución de carga con el hueso y el comportamiento mecánico de los materiales con los que son fabricados.<sup>24,75</sup> En estos modelos la formación de la interfase hueso-implante es despreciada y se parte del supuesto que los implantes son estables y están completamente oseointegrados.<sup>75</sup> Existen además algunos modelos que intentan acercarse al fenómeno biológico de cicatrización de la interfase, describiendo la formación de tejido fibroso como consecuencia de variables mecánicas<sup>78</sup> o a partir del comportamiento fenomenológico de la mecánica involucrada.<sup>79</sup> Modelos con enfoque biológico formulan sus descripciones a partir de cambios de fase en la interfase<sup>27</sup> y como variaciones en las concentraciones celulares y densidades de matriz.<sup>80,81</sup> En ellos, las ecuaciones utilizadas incluyen términos específicos para describir procesos celulares de mitosis, proliferación, diferenciación y apoptosis, así como eventos naturales de formación, transformación y degradación de matriz.<sup>80,81,82</sup>

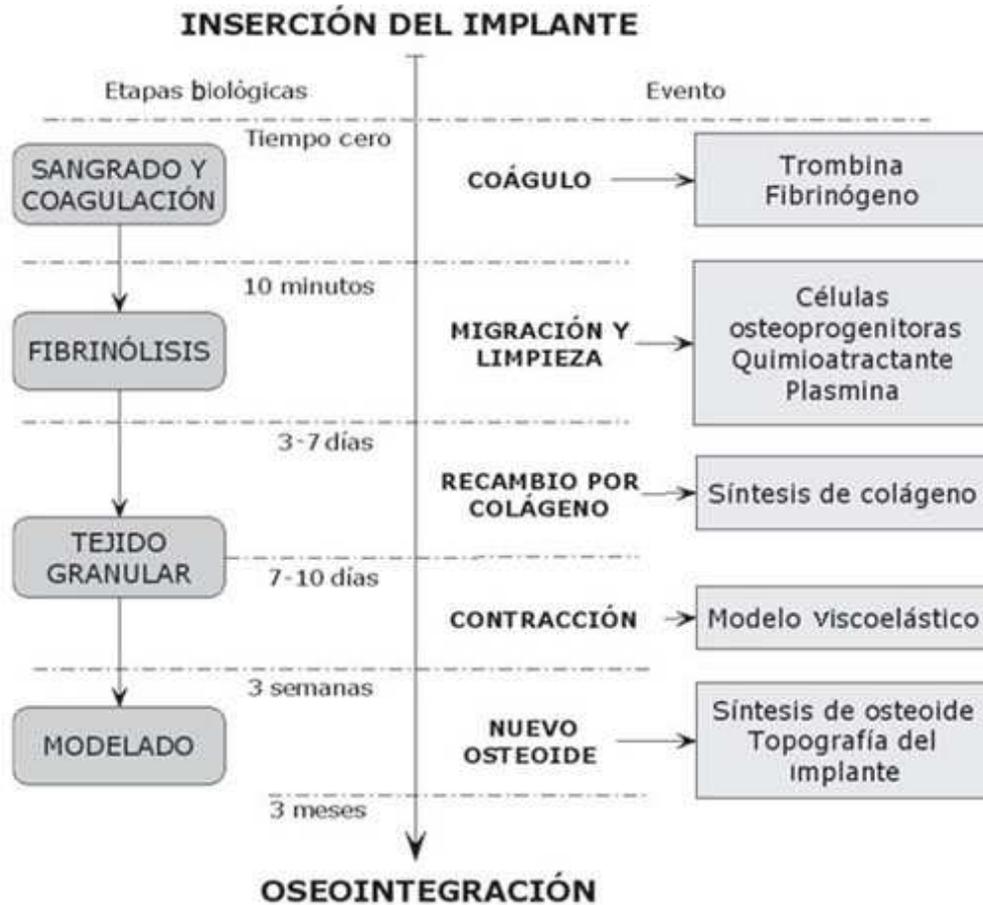
Aunque no se conoce un modelo mecanobiológico del proceso de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental, varios autores han reportado éxito en la formulación de modelos matemáticos que, incluyendo los factores biológicos y mecánicos asociados, describen algunas de las etapas de la formación

---

de dicha interfase. Este es el caso de modelos de adhesión y proliferación celular,<sup>68,71</sup> modelos de coagulación,<sup>83-85</sup> modelos de angiogénesis y contracción celular,<sup>47,86,87</sup> y modelos de formación ósea.<sup>79,81,88</sup> A partir de la realidad biológica y mecánica del proceso de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental y de los resultados aportados por los modelos matemáticos mencionados, se pueden tener en cuenta las siguientes características en la formulación de un modelo mecanobiológico completo de la interfase hueso-implante dental:

1. Las etapas biológicas de cicatrización de la interfase se pueden entender como eventos secuenciales en una escala de tiempo dividida en minutos, horas, días, semanas y meses.<sup>19,27,40</sup>
2. La etapa de sangrado se simplifica como la formación del coágulo de fibrina producto de la actividad combinada de la trombina y el fibrinógeno.<sup>19,32</sup>
3. La etapa de fibrinólisis puede considerarse como un término de degradación natural del coágulo, mientras que la fibroplasia y la angiogénesis pueden simplificarse en un único evento que conduce en la síntesis de una nueva matriz de colágeno.<sup>21</sup>
4. La formación y recambio de esta matriz de colágeno por el nuevo osteoide está asociado a la presencia de una determinada concentración de células osteogénicas y a la presencia de una sustancia quimioattractante que controle la migración y proliferación celular.<sup>12,13,81</sup>
5. La adecuada formación de hueso alrededor del implante depende de su topografía y de la creación de la línea de cementación.<sup>14,36</sup>
6. Los fenómenos mecánicos de adhesión pueden despreciarse considerando que la diferenciación celular y la formación de los tejidos son una consecuencia directa de la adhesión celular.<sup>14</sup>
7. Los factores mecánicos de contracción y activación son similares a nivel macroestructural y pueden simplificarse como el comportamiento viscoelástico que exhibe la matriz de fibrina<sup>46</sup> y el nuevo osteoide.<sup>11,20</sup>
8. Los efectos de carga en el implante son despreciables si se considera una cicatrización inicial recomendada de 3 a 6 meses.<sup>6</sup>

Estas características y el aporte de la revisión teórica presentada en las secciones anteriores permiten formular un modelo preliminar del proceso de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental (figura 7).



**Fig. 7.** Modelo preliminar del proceso de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental.

Este modelo simplifica el proceso biológico de cicatrización como una secuencia de etapas cada una asociada a un conjunto de eventos. De esta manera, la etapa de sangrado y coagulación se simplifica como la formación del coágulo de fibrina por acción de la reacción de conversión de la trombina y el fibrinógeno. Durante la fibroplasia inicia la migración de células osteoprogenitoras por acción de una sustancia quimioattractante a la vez que el coágulo de fibrina es degradado por la plasmina. La formación de una nueva matriz de colágeno por parte de las células osteoprogenitoras simplifica la fibroplasia y la angiogénesis en una única etapa denominada tejido granular.<sup>19</sup> El desplazamiento de las células osteoprogenitoras sobre esta matriz causa su contracción, condicionada a una respuesta mecánica de tipo viscoelástica controlada por las propiedades del colágeno. Esta contracción constituye la interacción que en el modelo se hace entre el proceso biológico y los fenómenos mecánicos. Finalmente, la síntesis de nuevo osteoide, condicionada a la topografía del implante y la adecuada formación de la línea de cementación, deriva en la osteointegración inicial del implante.

## CONCLUSIONES

El proceso de formación y cicatrización de la interfase hueso-implante dental es altamente complejo e involucra una amplia gama de tipos celulares, factores de crecimiento y otras moléculas, al igual que un conjunto de fenómenos mecánicos

consecuencia de eventos internos y externos. Aunque no se conocen modelos matemáticos del proceso completo, existen varios trabajos que reportan el modelado por separado de varios de los mecanismos biológicos y mecánicos relacionados con la mecanobiología de la interfase hueso-implante dental. Estos resultados y la revisión teórica aquí presentada permiten obtener un conjunto de características generales a tener en cuenta en la formulación de un modelo matemático de la osteointegración de implantes dentales.

## **AGRADECIMIENTO**

Este trabajo hace parte del proyecto 8530 de la convocatoria Estímulo a la investigación a través de proyectos y enfoques estratégicos, de prioridades e interdisciplinarios: apoyo a proyectos de posgrado, año 2008, financiada con recursos de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17:22-35.
2. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration *Eur. Spine J.* 2001;10:S96-S101.
3. Cooper L. Biological determinants of bone formation for osseointegration: Clues for future clinical improvements. *J. Prosthet Dent.* 1998;80(4):439-49.
4. Matsuno H, Yokoyama A, Watari F, Uo M, Kawasaki T. Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium. *Biomaterials.* 2001;22:1253-62.
5. Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang N. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Impl Res.* 2003;14:515-27.
6. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399-410.
7. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;10:387-416.
8. Branemark R, Branemark PI, Rydevik B, Myers R. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation. A review. *J Rehab Reseach Dev.* 2001;38(2):175-81.
9. Hansson HA, Albrektsson T, Branemark PI. Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent.* 1983;50(1):108-13.
10. Lindhe J, Karring T, Araujo M. Anatomy of the periodontium. En: Lindhe J, Karring T, Lang N (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* Munksgaard: Blackwell; 2003:3-49.

11. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: The socket that is never stable. *Periodontology* 2000. 1997;13:76-90.
12. Davies J. Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of dental education*. 2003;67(8):932-49.
13. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999;20:2311-21.
14. Davies J. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. *Biomaterials*. 2007;28:5058-67.
15. Ellingsen J, Thomsen P, Lyngstadaas P. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. *Periodontology* 2000. 2006;41:136-56.
16. Sikavitsas V, Temenoff J, Mikos A. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*. 2001;22:2581-93.
17. Aparicio C. Tratamientos de superficie sobre titanio comercialmente puro para la mejora de la osteointegración de los implantes dentales. [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universitat Politècnica de Catalunya, 2005:1-47.
18. Lang N, Araujo M, Karring T. Alveolar bone formation. En: Lindhe J, Karring T, Lang N (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. New York: Blackwell Munksgaard; 2003:866-96.
19. Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontology* 2000. 2000;22:44-50.
20. Stanford CM, Schneider GB. Functional behaviour around dental implants. *Gerodontology*. 2004;21:71-7.
21. Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontology* 2000. 2000;24:127-52.
22. Sodek J, Mckee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000. 2000;24:99-126.
23. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediator for periodontal regeneration. *Periodontology* 2000. 1999;19:40-58.
24. Geng JP, Tan KBC, Liu GR. Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of literature. *J Prosthet Dent*. 2001;85:585-98.
25. Van der Meulen MCH, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. *Journal of Biomechanics*. 2002;35:401-14.
26. Sfeir C, Ho L, Doll B, Azari K, Hollinger J. Fracture Repair. En: Lieberman J, Friedlaender G (eds). *Bone regeneration and repair. Biology and clinical applications*, Washington DC: Humana Press; 2005:21-42.
27. Ambard D, Swider P. A predictive mechano-biological model of the bone-implant healing. *European Journal of Mechanics and Solids*. 2006;25:927-37.
28. Fragiskos FD, Alexandridis C. Osseointegrated Implants. En: Fragiskos FD, Alexandridis C (eds). *Oral Surgery*. Berlin: Heidelberg; 2007:337-48.

29. Heydenrijk K, Raghoobar GM, Meijer HJA, van der Reijden WA, van Winkelhoff AJ, Stegenga B. Two-stage IMZ implants and ITI implants inserted in a single-stage procedure. A prospective comparative study. *Clin Oral Impl Res.* 2002;13:371-80.
30. Pasi KJ. Hemostasis. En: Perry DJ, Pasi KJ (eds). *Hemostasis and thrombosis protocols.* Washington DC: Humana Press; 1999:3-24.
31. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjo UME. Biology and principles of periodontal wound healing-regeneration. *Periodontology 2000.* 2006;41:30-47.
32. Minors DS. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia and intensive care medicine.* 2007;8(5):214-6.
33. Gorkun OV, Veklich YI, Weisel JW, Lord ST. The conversion of fibrinogen to fibrin: recombinant fibrinogen typifies plasma fibrinogen. *Blood.* 1997;89(12):4407-14.
34. Handagama P, Scarborough RM, Shuman MA, Bainton DF. Endocytosis of fibrinogen into megakaryocyte and platelet  $\alpha$ -granules is mediated by IIB 3 (glycoprotein IIB-IIIA). *Blood.* 1993;82(1):135-38.
35. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest.* 2005;115:3355-62.
36. Kasemo B. Biological surface science. *Surface Science.* 2002;500:656-77.
37. Siebers M, Brugge P, Walboomers X, Jansen J. Integrins as linker proteins between osteoblasts and bone replacing materials. A critical review. *Biomaterials.* 2005;26:137-46.
38. Mann KG. Thrombin formation. *Chest.* 2003;124:4-10.
39. Whicker T. Glossary of implant terms. AAID nomenclature committee. *Journal of Oral Implantology.* 1990;16(1):57-63.
40. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Int J Care Injured.* 2005;36:1392-1404.
41. Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood.* 1991;78:3114-24.
42. Li WY, Huang EY, Kaartinen V, Warburton D, Tuan TL. Transforming growth factor- $\beta$ 3 affects plasminogen activator inhibitor-1 expression in fetal mice and modulates fibroblast-mediated collagen gel contraction. *Wound Rep Reg.* 2006;14:516-25.
43. Li WY, Chong SS, Huang EY, Tuan TL. Plasminogen activator/plasmin system: a major player in wound healing? *Wound Rep Reg.* 2003;11:239-47.
44. Ko CC, Somerman MJ, An KA. Motion and bone regeneration. En: Bronner F, Farach M, Mikos A (eds). *Engineering of functional skeletal tissues.* Berlin: Springer-Verlag; 2007:110-27.
45. Gerstenfeld LC, Edgar CM, Kakar S, Jacobsen KA, Einhorn TA. Osteogenic growth factors and cytokines and their role in bone repair. En: Bronner F, Farach M,

- Mikos A (eds). Engineering of functional skeletal tissues. Berlin: Springer-Verlag; 2007. p. 17-44.
46. Weisel JW. The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians. *Biophysical Chemistry*. 2004;112:267-76.
47. Tracqui P, Namy P, Ohayon J. In Vitro Tubulogenesis of Endothelial Cells: Analysis of a Bifurcation Process Controlled by a Mechanical Switch. En: Deutsch A, Brusch L, Byme H, de Vries G, Herzel H (eds). *Mathematical Modeling of Biological Systems, Volume I*. Berlin: Springer-Birkhäuser; 2007. p.47-57.
48. 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 Invest*. 2006;10:151-6.
49. Carano RAD, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. *Drug Discovery Today*. 2003;8(21):980-9.
50. Sahni A, Francis CW. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood*. 2000;96(12):3772-8.
51. Vailhé B, Vittet D, Feige JJ. In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis. Laboratory investigation. 2001;81(4):439-52.
52. Enciso JM, Hirschi KK. Understanding Abnormalities in Vascular Specification and Remodeling. *Pediatrics*. 2005;116:228-30.
53. Nör JE, Polverini PJ. Role of endothelial cell survival and death signals in angiogenesis. *Angiogenesis*. 1999;3:101-16.
54. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;14:242-8.
55. Kuznetsov SA, Krebsbach PH, Satomura K, Kerr J, Riminucci M, Benayahu D, Gheron-Robey P. Single-colony derived strains of human marrow stromal fibroblast from bone after transplantation in vitro. *Journal of bone and mineral research*. 1997;12(9):1335-47.
56. Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Diseases*. 2002;8:147-59.
57. Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*. 2000;21:667-81.
58. Torii Y, Hitomi K, Yamagishi Y, Tsukagoshi N. Demonstration of alkaline phosphatase participation in the mineralization of osteoblasts by antisense RNA approach. *Cell Biology International*. 1996;20(7):459-64.
59. Meyer U, Wiesmann HP. Bone and cartilage engineering. Berlin: Springer-Verlag; 2006:7-46, 131-48.
60. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 473(2):201-9.

61. Hollinger JO. Bone dynamics: morphogenesis, growth modeling and remodeling. En: Lieberman J, Friedlaender G (eds). Bone regeneration and repair. Biology and clinical applications. Washington DC: Humana Press; 2005:1-20.
62. Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Pathologie biologique*. 2005;53:576-80.
63. Bain SD, Gross TS. Structural aspects of bone resorption. En: Bronner F, Farach M, Rubin J (eds). Bone Resorption. Berlin: Springer-Verlag; 2005:58-66.
64. Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J. Implant Concepts: Historic background and current concepts. En: Lindhe J, Karring T, Lang N (eds). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. New York: Blackwell Munksgaard; 2003:809-20.
65. Oates TW, Cochran DL. Dental applications of bone biology. En: Bronner F, Farach M, Mikos A (eds). Engineering of functional skeletal tissues. Berlin: Springer-Verlag; 2007:129-38.
66. Ingber DE. The mechanochemical basis of cell and tissue regulation. *Mech Chem Biosyst*. 2004;1:53-68.
67. Bershadsky AD, Ballestrem C, Carramusa L, Zilberman Y, Gilquin B, Khochbin S, et al. Assembly and mechanosensory function of focal adhesions: experiments and models. *European Journal of Cell Biology*. 2006;85:165-73.
68. Moreo P, García-Aznar JM, Doblaré M. Modeling mechanosensing and its effect on the migration and proliferation of adherent cells. *Acta Biomaterialia*. 2008;4:613-21.
69. Ambrosi D, Gamba A. Cell directional and chemotaxis in vascular Morphogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2004;66:1851-73.
70. Schwartz MA, DeSimone DW. Cell adhesion receptors in mechanotransduction. *Current Opinion in Cell Biology*. 2008;20(5):551-6.
71. DiMilla PA, Barbee K, Luffenburger DA. Mathematical model for the effects of adhesion and mechanics on cell migration speed. *Biophysics Journal*. 1991;60:15-37.
72. Ingber DE. Tensegrity and mechanotransduction. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2008;12:198-200.
73. Knothe-Tate ML. Whither flows the fluid in bone? An osteocyte's perspective. *Journal of Biomechanics*. 2003;36:1409-24.
74. Burger EH, Klein-Nulend J, Mullender M. Mechanobiology of bone. En: Petite H, Quarto R (eds). Engineered Bone. Landes Bioscience-Eurekah.com, 2005:28-44.
75. Patra A, DePaolo J, D'Souza KS, Detalla D, Meenaghan MA. Guidelines for analysis and redesign of dental implants. *Implant Dentistry*. 1998;7(4):355-66.
76. Rieger MR, Mayberry M, Brose MO. Finite element analysis of six endosseous implants. *J Prosthet Dent*. 1990;63(6):671-6.

77. Prendergast PJ, Huiskes R, Soballe K. Biophysical stimulation on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomechanics*. 1997;30(6):539-48.
78. R. Huiskes, et al. A biomechanical regulatory model for periprosthetic fibrous-tissue differentiation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1997;8:785-8.
79. Isaksson, Corrinus, van-Donkelaar C, Huiskes R, Ito K. A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity. *Journal of Theoretical Biology*. 2008;252:230-46.
80. Bailon-Plaza A, van der Meulen MCH. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *Journal of Theoretical Biology*. 2001;212:191-209.
81. Moreo P, García-Aznar JM, Doblaré M. Bone ingrowth on the surface of endosseous implants. Part 1: Mathematical model. *Journal of Theoretical Biology*. 2008; Corrected Proof.
82. Geris L, Gerisch A, Vander-Sloten J, Weiner R, Van-Oosterwyck H. Angiogenesis in bone fracture healing: A bioregulatory model. *Journal of Theoretical Biology*. 2008;251:137-58.
83. Colijn C, Mackey MC. A mathematical model of hematopoiesis I. Periodic chronic myelogenous leukaemia. *Journal of Theoretical Biology*. 2005;237:117-32.
84. Khanin MA, Rakov DV, Kogan AE. Mathematical model for the blood coagulation prothrombin time test. *Thrombosis Research*. 1998;89:227-32.
85. Cunha Orfao S, Janka G, Mottaghy K, Walcher S, Zerz E. Qualitative properties and stabilizability of a model for blood thrombin formation. *J Math Anal Appl*. 2008;346:218-26.
86. Mantzaris NV, Webb S, Othmer HG. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *J Math Biol*. 2004;49:111-87.
87. Preziosi L, Astanin S. Modelling the formation of capillaries. En: Quarteroni A, Formaggia L, Veneziani A (eds.). *Complex systems in biomedicine*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p. 109-15.
88. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. Appearance and location of secondary ossification centres may be explained by a reaction-diffusion mechanism. *Computers in Biology and Medicine*. 2009;39(6):554-61.

Recibido: 10 de octubre de 2009.

Aprobado: 8 de noviembre de 2009.

MSc. *Juan Carlos Vanegas Acosta*. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. E-mail: [jcvanegasa@bt.unal.edu.co](mailto:jcvanegasa@bt.unal.edu.co)