



**Estudio de las Propiedades, Diseño, y Aplicaciones del Zirconio como Alternativas de uso en Prótesis Articulares**

Ricardo Ardila Rodríguez

Departamento de Ingeniería Ambiental, Civil y Química, Facultad de Ingenierías y Arquitectura,  
Universidad de Pamplona

Jeniffer Katherine Carrillo Gómez

MSc. Industrial Controls

18 de junio de 2020



## Dedicatoria

Uno de los principales sueños que tiene el ser humano es seguir creciendo, aumentando su estabilidad en el tiempo y consumiendo todo a su alrededor, desde la observación hasta cualquier pecado puede llegar a la mente del hombre que en su insaciable hambre siempre quiere avanzar. Cada quien encuentra la forma de alcanzar sus metas, algunos con una facilidad increíble y otros con una parsimonia desgarradora, pero el tiempo es el tiempo, siempre habrá un segundo definido para cada uno, siempre habrá un momento único para despertar y ser el protagonista del universo. Este escrito se lo dedico a mi madre, que, en su afán de conquistar al mundo, me dio la antorcha de poder hacerlo yo, agradezco a ella y a todo el esfuerzo implementado a lo largo de todos estos años de estudio, de fuerza y lágrimas inevitables. A ella que espero siempre pueda estar orgullosa de un crío como yo, le agradezco inmensamente por todas sus palabras sabias y no sabías que ha desplegado en todo lo que puedo ser ahora y lo que el futuro de mis acciones me espera. Le dedico esto a mis hermanos por permanecer pendientes a su manera en todo este proceso, espero que siempre puedan lograr sus sueños más descabellados. A mi novia, que a pesar de las adversidades siempre ha estimulado el lado bueno que tengo, desplazando con gradualidad los malos hábitos de mi vida, le dedico esto a ella, aquella mujer que no me desampara y me brinda su cálida mano, a ella también por las noches sin dormir, por los días sin comer, por las semanas de intenso trabajo, pero aun así el avance glorioso de una victoria que siempre se expresa con una tenue sonrisa. Le dedico esto a usted señor(a) lector, por tomarse el tiempo de distinguir párrafos de información que le puedan llamar atención a adentrarse un poco en la multidisciplinaria ingeniería, la cual siempre estará presente una vez termine de leer.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco la dedicación de mis docentes, por formar un estudiante con capacidades ingenieriles y aptitudes/actitudes que quedaron arraigadas a mi estilo de vida, agradezco a mi tutora Jennifer por tener la paciencia en todo este proceso, agradezco a mis compañeros Lorena Klinger y Jesús Villamizar, sin ustedes tampoco se hubiera dado todo este proceso de aprendizaje y descubrimiento. Agradezco a mis compañeros de aula, los cuales indiferente de si los volveré a ver, siempre hubo desacuerdos y acuerdos lo cuales ayudaron a formar mis capacidades como persona y estudiante de ingeniera química. Le doy gracias a todo aquel que puso su grano de arena para ponerme donde estoy y que estaré en deuda, no siempre, pero hasta el momento de saldarla será siempre un gusto, gracias a todos, a la doctora Jacqueline, sin ella esta gestión hubiese sido nula igualmente, gracias por ampliar el panorama y adquirir un buen proceso en el programa. Gracias a esta universidad por brindar oportunidades, por acoger y formar, como lo demostraron todos mis docentes, los cuales fueron y seguirán siendo los más competentes en el campo que les corresponde y mucho más versátiles de lo que siempre han sido.

## GLOSARIO

Matriz extracelular (ECM)

respuesta de cuerpo extraño (FBR)

Armazones organometalicos de circonio (MOF)

Leucocitos polimorfo nucleares (PMN)

zirconio tetragonal (TPZ)

Fibrinógeno (Fg)

Albumina (ALB)

Alúmina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )

Zirconia ( $\text{ZrO}_2$ )

Reemplazo total de cadera (THR)

Zirconia estabilizada con itrio (YSZ)

Hidroxiapatita (HA)

Pulverización de polvo húmedo (WPS)

Punto isoeléctrico (PI)

Fosfato de calcio (CP)

## TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	8
2.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN .....	10
3.	OBJETIVOS.....	12
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	12
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4.	ESTADO ACTUAL .....	13
4.1	TEJIDO ÓSEO.....	13
4.2	ROL DE LA COMPOSICIÓN QUÍMICA .....	16
4.3	ADAPTABILIDAD BIOLÓGICA DE LOS BIOMATERIALES .....	17
4.4	ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y SU INTERACCIÓN CELULAR CON EL BIOMATERIAL .....	19
4.5	PRINCIPIOS DE ADSORCIÓN .....	20
4.5.1	PROTEÍNAS EXTRACELULARES.....	21
4.5.2	PROTEÍNAS DE MEMBRANA CELULAR .....	22
4.6	BIOCERÁMICOS.....	22
4.7	TÉCNICAS DE RESPUESTA CELULAR EN LA MODIFICACIÓN DE LA SUPERFICIE DEL MATERIAL .....	24
4.7.1	GRABADO ACÍDO .....	24
4.7.2	CHORRO DE ARENA.....	25
4.7.3	PULIDO.....	26
4.7.4	LUZ ULTRAVIOLETA (UV).....	27
4.7.5	LÁSER.....	28
4.7.6	RECUBRIMIENTO.....	29
4.7.7	AUTO-ENSAMBLAJE .....	30

4.8	LA ZIRCONIA BIOMEDICA.....	31
5.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS .....	32
6.	CONCLUSIONES.....	36
7.	RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS .....	37
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38

## 1. INTRODUCCIÓN

El zirconio es un elemento abundante y manifiesta alta distribución en la corteza terrestre. Su número atómico es 40 y su peso de 91,2g/mol, se puede encontrar en la naturaleza en los siguientes isotopos: 90, 91, 94 y 96. Entre sus aplicaciones están los materiales cerámicos, refractarios, vidriados, barnizados, moldes fundidos entre otros tales como: revestimiento de los elementos combustibles de uranio en plantas nucleares (J. Emsley, 2001). Durante la última década se ha podido encontrar una demanda en aumento en restauraciones sin metales, ampliando así la búsqueda de un biomaterial restaurador (Valenti, 2006) que pueda suplir dicha necesidad. Dentro de las limitaciones mecánicas, biológicas y estéticas de los biomateriales (Sadowsky, 2020), se busca diseñar una alternativa conveniente a las exigencias de la demanda; tanto el titanio como la alúmina, se han posicionado como pilares en el reemplazo de prótesis articulares (Affatato et al., 2011), pero, debido a factores de rendimiento y desgaste, revelan un problema clínico significativo (Affatato et al., 2016). De acuerdo a la teoría, las restauraciones de titanio presentan una falta de bio-compatibilidad, desembocando en enfermedades como la periimplantitis, alergias e incluso tornarse tóxico a corto y largo plazo (Korfage et al., 2018), (Safioti et al., 2017); por otro lado, también presenta problemas estéticos y complicaciones técnicas debido a su rigidez, provocando un desgaste y fractura acelerada, afectando de forma directa la prótesis (Sadowsky, 2020). El circonio es un cerámico que destaca frente a otros materiales cerámicos, principalmente en la resistencia a la fractura, resultado de su mecanismo de endurecimiento por transformación (Piconi & Maccauro, 1999), a su vez presenta una excelente compatibilidad con la alúmina, ya que puede que la alúmina tenga una excelente estabilidad química, pero, en términos mecánicos es más débil, tiene menor resistencia y una baja tenacidad (Hastings, 2016), por tanto, combinar estos dos elementos proporcionaría una estabilidad y mejoraría las propiedades mecánicas frente a materiales cerámicos puros, ofreciendo un rendimiento excepcional y de larga duración (Ma & Rainforth, 2010). Así pues, el zirconio funciona como un excelente catalizador y de forma independiente, ya que el zirconio se caracteriza por tener una resistencia mecánica superior, tenacidad a la fractura, bio-compatibilidad, propiedades estéticas (translucidez y color) y una propagación mínima de grietas, volviéndolo así un material útil para tratamientos clínicos simples y complejos (Futoshi Komine, 2010). En los últimos cincuenta años el óxido de zirconio

(zirconia) debido a su comportamiento biológico excepcional, ha tenido aplicaciones en coronas (Piconi & Maccauro, 1999), puentes, pilares de implantes, injertos intramucosos, óseos (Fábio GONÇALVES, 2009) entre otros; demostrando así una resistencia a la flexión de hasta 1400 MPa y una resistencia de hasta 6 MPa (Guazzato et al., 2004). En consecuencia el zirconio expuso en sus ensayos mecánicos datos favorables tanto en resistencia como en una propagación de fuerza distribuida, atribuyendo maleabilidad y versatilidad a la hora de tratamientos de corto y largo plazo (C. PICONI, 2003).

## 2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

En el tratamiento y avance vanguardista de los materiales, se manifiesta continuamente la necesidad de una mejora, una estabilidad, economía y porque no, una estética característica con el fin de garantizar y cubrir aspectos micro y macros del mismo. En consecuencia, el estudio de los materiales siempre busca estar un paso delante de la necesidad ingenieril; antiguos y nuevos mecanismos manifiestan características únicas en su labor de trabajo, pero al pasar el tiempo acumulan fallas y un desgaste inminente; tal es el caso de los metales, los cuales están expuestos a una constante oxidación que puede alargarse a una corrosión, fatiga, estética, rigidez, compatibilidad, flexión, entre otros; por otro lado en el campo biomédico, los materiales administran otro tipo de parámetros esenciales como lo son la bio-compatibilidad, regeneración óptima de tejidos, adhesión, manipulación, respuesta celular entre otros. El zirconio, es un cerámico que provee alternativas características en respuesta de tratamientos con titanio o aluminio, ya que estos pueden generar algunos inconvenientes a largo plazo como alergias, retracción y fractura, por consiguiente el zirconio como material de vanguardia provee una respuesta ósea excelente, propiedades estéticas, una menor adherencia de bacterias y patógenos, una elevada resistencia a la fractura y resistencia a la compresión(Almeida et al., 2016), haciéndolo un material idóneo para tratamientos prolongados y de flexibilidad exigente. Los tratamientos biomédicos conllevan exigencia extrema, debido a la unión de tejido y material externo, el cuidado de infecciones y poca bio-compatibilidad, esto puede ser no siempre por el material sino a factores tales como hábitos del paciente, reacciones organismo-material, etc. Una ventaja que provee el zirconio frente a prótesis articulares son: su grado de osteo-integración, alta resistencia, no es un material alergénico, es duradero y reacciona de forma favorable a cambios de temperatura presentes(Amat et al., 2019). El zirconio no es el material definitivo en el tratamiento biomédico, simplemente es un material particular y natural que genera expectativa y cumple con ella, demostrada a través de los estudios a exponer a continuación; las consideraciones de operación y tratamiento están ligadas tanto al entorno como al paciente, demostrando que por mejor material usado sino es aceptado por el organismo no sirve su investigación. Entre otras particularidades del material se pueden encontrar: tratamientos dentales, reemplazo de coronas, recubrimientos de metales, piezas de motores automovilísticos, además de su consideración como piedra preciosa, generalmente relacionada con el diamante, pero distinguible por la conductividad térmica de cada

elemento, en pocas palabras este estudio expondrá las características relevantes de la creación y uso del zirconio propiciando un conocimiento actual, una revisión estructurada de un material que ha tomado buen protagonismo en los últimos tiempos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Exponer las propiedades, el desarrollo, diseño y aplicación del zirconio como alternativa en el uso de prótesis articulares.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Explicar el diseño, obtención y estructuración del zirconio como biomaterial candidato para aplicaciones de regeneración musculo esqueléticas.
- Estudiar las propiedades fisicoquímicas y mecánicas esenciales del zirconio y su aporte bio-compatible en la generación de tejidos, proteínas y células.
- Describir como es el comportamiento del zirconio en restauraciones tisulares y su desempeño en tratamientos biomédicos.

## 4. ESTADO ACTUAL

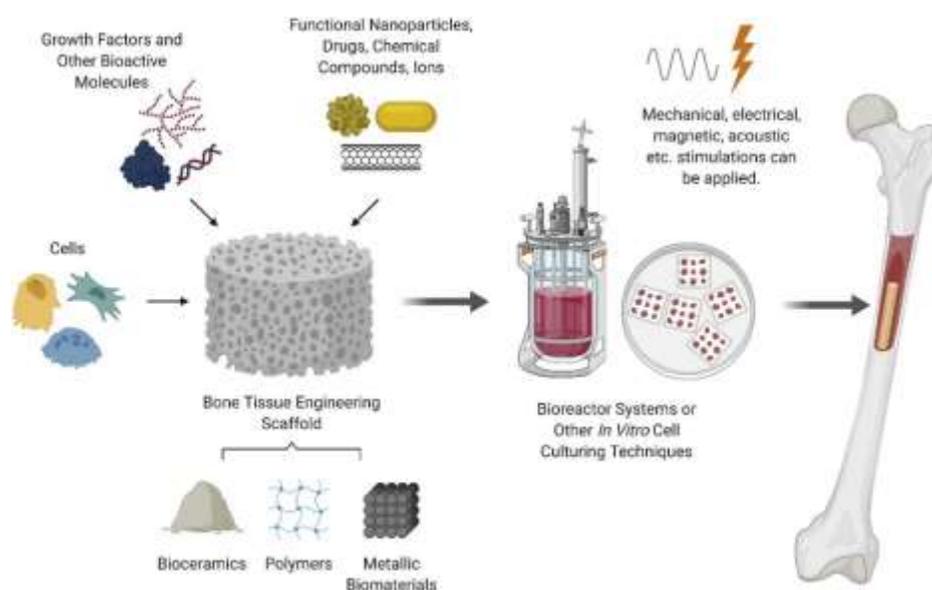
Las condiciones biológicas de un hueso limita el comportamiento del material sintético, esto debido a la diferentes funciones que puede llegar a proporcionar, ya que más que un soporte, el comportamiento interno puede mejorar las propiedades de dicho hueso y así llegar a modificar su estructura con el fin de no presentar inconveniente alguno en el organismo, por ello las prótesis articulares presentan cierta rigidez, porque su estructuración es casi netamente exterior y no llegan a proporcionar por ejemplo, elasticidad, caso contrario del hueso natural, así pues, para un entendimiento más relevante de los que se pretende reemplazar, es necesario mencionar algunos aspectos técnicos del comportamiento del hueso y su tejido y así asimilar con mayor sencillez la información que provee el alcance de los bio-cerámicos en la biomedicina ingenieril.

### 4.1 TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo se puede considerar un nano-compuesto con una estructura bien definida, ya que cada nivel del material refleja unas propiedades mecánicas únicas de sus componentes, proporcionando al hueso un módulo bajo de Young y una alta resistencia, resultando a su vez en una alta tenacidad(Ginebra et al., 2018), tal como se puede observar en la figura 1. El tejido óseo se divide en formas morfológicas, una cuadrícula interna de hueso trabecular con un 50-90% de porosidad y de 1 mm de diámetro, la cual está rodeada por una capa exterior de hueso cortical densamente empaquetado con 3-12% de porosidad(Cooper et al., 2016). Por otro lado, unas mallas de trabéculas altamente porosas forman la estructura del hueso, los osteones con una serie huecos (canales Haversianos dentro de la estructura) son los bloques de construcción de los huesos corticales(Florencio-Silva, 2015) . Tanto la estructura como el grado de mineralización variaran de acuerdo a la ubicación, función y el tipo de hueso.

El tejido óseo en su naturaleza dinámica permite poder preservar una condición saludable, adaptarse a la arquitectura del hueso cuando las cargas mecánicas cambian y también restaurar las partes dañadas que se puedan provocar al mismo a través de un proceso continuo de remodelación a lo largo de su vida útil(Kohli et al., 2018). La remodelación ósea es uno de los procesos clave y depende del equilibrio dinámico entre la resorción ósea de osteoclastos y la formación ósea de células de osteoblastos en respuesta de estímulos bio-mecánicos(Florencio-Silva, 2015). Aunque el tejido óseo provee un alto porcentaje de auto curación, la capacidad generada solo es suficiente

para reparaciones de daños óseos pequeños, es decir, dicho mecanismo de regeneración mantiene una eficiencia a pequeña escala, ya que a gran escala como lo podría ser roturas causadas por algún tipo de trauma pueden causar tumores e infecciones; por ello se genera la necesidad de proveer una reparación de estos defectos genéticos, además de estimular el no envejecimiento del material a usar (Crouzier et al., 2011). Una de las técnicas mayormente utilizadas para curar defectos óseos, son los autoinjertos, esta técnica proporciona una alternativa efectiva, pero a su vez puede presentar una resistencia deteriorada del hueso injertado, en otras palabras, el riesgo de aparición de patógenos e infección, así como el rechazo inmunológico pueden estar presentes, lo que también puede provocar una mala cicatrización debido a la diferencia ósea entre el receptor y el donante (J. Zhang et al., 2014). Así pues, durante la última década se han introducido alternativas sintéticas para el desarrollo de sustitutos óseos, los cuales han logrado posicionarse en la industria ortopédica, aumentando así la preferencia de productos sintéticos que naturales, es por eso que en el estudio de biomateriales se ha logrado investigar características aptas y favorables para su uso y proyección futura (W. Wang & Yeung, 2017).



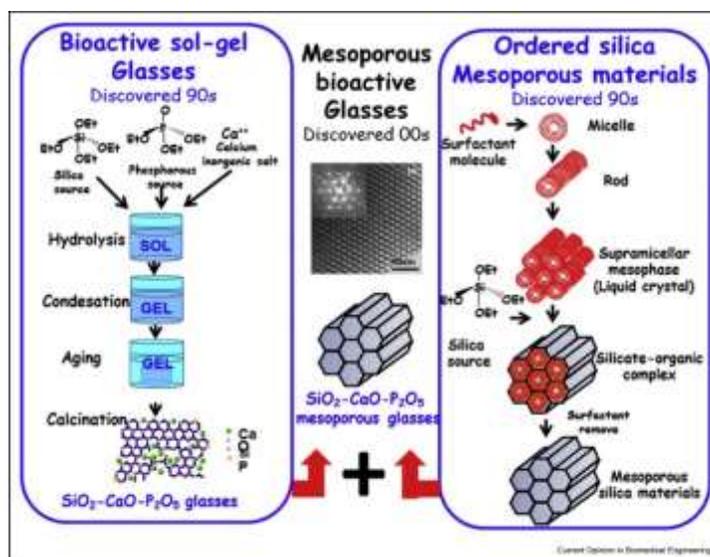
**Figura 1.** Estructuración básica del tejido óseo. Tomado de: (Jodati et al., 2020)

La innovación y funcionalidad de un material con el organismo humano mantiene una relación característica y de uso constante en un mundo globalizado y moderno, estudios sobre : fármacos, prótesis, nanotecnología, IA (Inteligencia Artificial) y otros muchos avances, no dan pie a un solo retraso de las prioridades del ser humano, así pues, el empleo de los biomateriales ha generado una

gama de estudios relevantes a medida que se descubren nuevas alternativas de no contaminación, proliferación de bacterias, usos limpios de la materia, entre otras cosas de análisis frecuente. Considerando los métodos multidisciplinarios en los cuales los biomateriales acogen acción, existen tratamientos innovadores en la restauración, mantenimiento y mejora de las funcionalidades de los tejidos dañados u órganos dañados (Berthiaume et al., 2011). Algunos métodos ingenieriles de tejidos, tanto los fármacos como las biomoléculas se estructuran en el desarrollo de un biomaterial y así promueven la estimulación de una matriz extracelular (ECM) para una regeneración óptima (O'Brien, 2011). También se conoce que los biomateriales pueden estimular la reacción del huésped, generalmente conocidas como una respuesta de cuerpo extraño (FBR), la cual causa una funcionalidad vivo restringida y durabilidad de los biomateriales usados (Trindade et al., 2016). No obstante, se ha demostrado que la inhibición de las RBA, como la infiltración de macrófagos, podría causar daños tisulares graves (Butterfield et al., 2006). Por lo tanto, para diseñar un biomaterial es necesario considerar todos los detalles posibles de las respuestas inmunitarias una vez implantado, ya que se tiene en cuenta que una célula cuando está cerca del biomaterial no suele hacer una conexión directa con el mismo, es decir, provee un periodo de prueba de aceptación y evolución. Además, las células para un anclaje y direccionamiento extracelular dependen de la adsorción de proteínas particulares como lo son: la fibronectina (FN), el fibrinógeno (Fg), la vitronectina, el complemento C3 y la albumina (ALB) (K. Wang et al., 2012) (Szott & Horbett, 2011). Aun así, las funcionalidades de las proteínas mencionadas generalmente dependen del estado físico y químico de la superficie del biomaterial. Estudios especializados en el análisis de bio-cerámicos, destacan materiales prometedores para la regeneración de tejidos (Dorozhkin, 2015), (Kamalian et al., 2012). En concordancia, para clasificar un bio-cerámico según el tipo de contacto con el cuerpo podemos mencionar a los bio-inertes y los bio-activos, donde a su vez los bio-activos se clasifican en reabsorbibles o no reabsorbibles (Best et al., 2008), cada uno con características propias de uso y adecuación. Dentro de los materiales prometedores se encuentra el zirconio, un material que ha logrado demostrar una resistencia singular, también una resistencia a la propagación de grietas, una insignificante conductividad térmica, excelente bio-compatibilidad e inercia química, convirtiéndolo en un material de vanguardia para aplicaciones de regeneración musculoesqueléticas (Ji et al., 2013).

## 4.2 ROL DE LA COMPOSICIÓN QUÍMICA

Para el tratamiento de los bio-cerámicos, se debe tener en cuenta su composición y el comportamiento relacionado a las aplicaciones en el cuerpo humano. Los bio-cerámicos manifiestan una función de acuerdo a su entorno biológico :bio-inertes (alúmina y zirconio), bio-activos (vidrios bio-activos y vitrocerámicas) y cerámica reabsorbibles (calcio fosfatos)(S Kargozar et al., 2018), tal cual se puede observar en la figura 2. Los cerámicos bio-inertes son considerados como sustancias estables en el desarrollo de su entorno fisiológico(Oh et al., 2006), la alúmina, la zirconia y la Titania, son aquellas que con frecuencia se usan en la biomedicina. Algunos métodos para sintetizar, como el método de anodización electroquímica (samsudin et al., 2016), la precipitación química(C. Q. Zhang et al., 2016) y el enfoque de síntesis verde (síntesis de MOF(armazones organometalicos de circonio) con diversas tipologías)(Reinsch et al., 2016), se han usado para preparar diferentes formas de nanotubos y nano partículas de cerámica inerte. Estos cerámicos poseen un alto punto de fusión, dureza, un excelente modulo elástico y una resistencia característica a la corrosión química, esto debido principalmente a una alta fuerza de unión; es por ello que estos materiales se usan principalmente para carga en el cuerpo humano(Wen et al., 2017).



**Figura 2.** Representación esquemática de la síntesis de MBG mediante la combinación de rutas sol-gel y supramoleculares, que tienen ambas características de los vidrios bio-activos sol-gel y los materiales meso porosos ordenados a base de sílice. Tomado de (Saeid Kargozar et al., 2019).

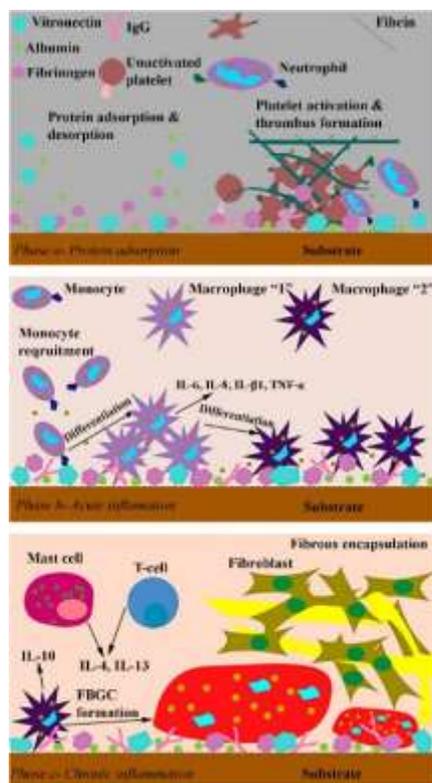
En la actualidad se busca que cualquier tipo de material pueda regenerar un tejido, adaptarlo e insertarlo con el fin de poder realizar un avance en partes de cuerpo como lo son los huesos. Algunos de los principales cerámicos bio-reabsorbibles están comprendidos en fosfatos de calcio amorfo, sulfato de calcio e hidroxipatita. Para el recubrimiento de implantes metálicos pueden llegar a tener un serie de optimizaciones donde el enfoque de síntesis pueda colaborar con el avance continuo de laboratorio para estos materiales, como lo sería la precipitación química húmeda(Kehoe & Eng, 2008); la cual depende del mecanismo de nucleación, agregación, aglomeración y crecimiento del material en el tejido. Por otro lado, en los procedimientos de renovación y ciclo continuo, podemos encontrar la síntesis verde, en donde se aplica para proveer una preparación de nano partículas cerámicas, con el fin de poder eliminar y reducir algún componente tóxico para la salud humana y claramente, el medio ambiente. Todo esto en términos de composición química, tanto el calcio como el fosfato tiene un efecto doble y un destino final en el cuerpo; por lo tanto, aunque se mantenga una fase relativamente soluble, lo único beneficioso sería la osteoinducción, donde se necesita una superficie estable con el fin de facilitar la formación de un nuevo hueso(Reinsch et al., 2016).

Es importante recalcar la versatilidad de un material, el cual puede ser usado en muchas de sus formas, ya sea, solido, líquido, gel o incluso polvo, donde se le encuentra una utilidad de acuerdo a la necesidad del paciente; la demanda y preparación de biomateriales a través del tiempo se ha visto en aumento, incluso marcando una particularidad en la integración de procedimientos basados en polvo, esto con el propósito particular de caracterizar una forma y tamaño adecuados para los tratamientos de regeneración del tejido estudiado.

### **4.3 ADAPTABILIDAD BIOLÓGICA DE LOS BIOMATERIALES**

Cuando se implanta un elemento externo al cuerpo se debe tener en cuenta las interacciones que se puedan presentar con el biomaterial, las interacciones más comunes a analizar son: sangre-biomaterial, la formación de una matriz temporal, tejidos de granulación, algunas reacciones que pueden provocar lesiones inflamatorias agudas y graves o en su defecto, la aparición de fibrosis(Luttikhuisen et al., 2006). Para la implantación de un biomaterial, es indispensable la adsorción de proteínas a su superficie, ya que de ahí es donde se puede observar las primeras

interacciones entre la sangre y el biomaterial, dando paso a una matriz transitoria temporal a base de sangre que se forma al alrededor del mismo(Wu & Chang, 2012). Muchas veces las reacciones mecánicas están relacionadas entre sí de acuerdo a la adsorción de las proteínas y su consecuente formación de la matriz provisional ; todo el daño que puede provocar un tejido conectivo puede estimular inflamaciones, coágulos extrínsecos o intrínsecos (trombos), el sistema fibronolítico y el sistema generador de plaquetas y quinasas(Rnjak-Kovacina et al., 2016). Para la cicatrización de heridas de los constituyentes moleculares y celulares, es indispensable que la formación de la matriz provisional se realice mediante una absorción instantánea, la cual produce una capa en la superficie del biomaterial, además, dentro de esta misma matriz se estimulan factores bio-activos, los cuales están dotados para controlar la actividad de los macrófagos(Vogler, 2012), tal como se muestra en la figura 3. Por consiguiente, las reacciones inflamatorias agudas y crónicas suceden de forma consecutiva, lo cual debe estar controlado por el tipo de tejido, el tamaño del daño, además del rango de formación de la matriz. Es válido destacar que los leucocitos polimorfo nucleares (PMN) (neutrófilos), son los causantes de las repuestas inflamatorias agudas.(Kolaczowska & Kubes, 2013), en contra parte de los mastocitos, aquellos que con su desgranulación, la adsorción y la histamina, son capaces de controlar reacciones inflamatorias agudas en el sitio implantado. Así pues, en algunos estudios se ha demostrado que de acuerdo al grado de lesión en el sitio implantado, la fase de inflamación aguda generalmente toma un periodo menor a una semana y la fase crónica de inflamación no alcanza a durar más de dos semanas, lo cual da para reconocer células como monocitos, linfocitos y células plasmáticas en el periodo de estudio(Klopfleisch, 2016). El tejido de granulación se puede considerar como el precursor de la formación de paquetes fibrosos y separarse de la superficie del material, lo cual provocaría una reacción inflamatoria en el material bio-compatibile, dicha reacción a su vez no debería tomar más de tres semanas en desaparecer(Sheikh et al., 2015).



**Figura 3.** Una breve explicación de las respuestas inmunológicas en la interfaz de los biomateriales. Tomado de (Rahmati & Mozafari, 2018)

#### 4.4 ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y SU INTERACCIÓN CELULAR CON EL BIOMATERIAL

Para el tratamiento tejido-biomaterial, la adsorción de proteínas se pueden controlar de forma primaria en los límites del tejido del biomaterial. La rápida adsorción de proteínas ayuda a interpretar la disposición y construcción de un lenguaje biológico, lenguaje que colabora en direccionar el anclaje extracelular. Dichas células dependen de la adsorción de proteínas particulares como lo son la fibronectina (FN), el fibrinógeno (Fg), la vitronectina, el complemento C3 y la albumina (ALB)(K. Wang et al., 2012). Por otro lado, la termodinámica, polaridad y solubilidad actúan como fuerzas impulsoras principales en la adsorción de proteínas y en las interacciones celulares. En primera instancia la termodinámica y sus variaciones como lo son la entropía y entalpia, abundan adecuadamente con el fin de ofrecer un cambio negativo de energía libre al entorno corporal; además, de que la polaridad incierta, característica de las proteínas

prefieren un nivel de proteínas en los límites. Además, la adsorción de proteínas tiene una relación inversa con su solubilidad. Todos los enlaces en la interfaz de proteínas-bio-material manifiestan una naturaleza secundaria, como los enlaces de hidrogeno. Por otro lado, las células en su superficie receptora interactúan con ligandos adhesivos de las proteínas ECM, las cuales también se adsorben en su superficie del bio-material (Anand et al., 2010). De acuerdo a la comunicación que tengan los ligandos y las células se puede llegar a pensar que dependen principalmente de las conexiones con la proteína ECM y la superficie. Ya que se ha demostrado en estudios biológicos que las proteínas ECM, debido a su formación no rígida, experimentan cambios conformacionales y de orientación después de la adsorción en la interfaz (Galvan et al., 2016). Debido al impacto de las propiedades superficiales de los biomateriales en la orientación y construcción de las proteínas, pueden tener un efecto directo en las respuesta celular, sin embargo, de acuerdo a los dominios involucrado en la inserción del material, es impreciso asegurar cierto comportamientos (Anand et al., 2010).

#### **4.5 PRINCIPIOS DE ADSORCIÓN**

Las proteínas impactan generalmente las actividades superficiales de los biomateriales, y las células se encuentran asociadas con la disposición primaria de la proteína y también de la secuencia de aminoácidos; de acuerdo con la teoría, se ha podido observar que las moléculas de mayor área superficial, proveen una mejor comunicación en la interfaz de análisis (Anand et al., 2010). También se ha podido encontrar que las cargas distribuidas sobre la superficie de la proteína, la cual se puede determinar por la hidrofilia de los aminoácidos, puede verse afectada de forma significativa en la adsorción de proteína; además, el punto isoeléctrico (PI), puede llegar a desempeñar un papel fundamental en la adsorción, ya que cerca de su PI normalmente se muestran interacciones en la superficie del biomaterial (Vladkova, 2013). También en algunos estudios adicionales, se ha podido llegar a la demostración de que al cambiar la conformación de la proteína, se podrían presentar aminoácidos diferentes, lo que alteraría el comportamiento predispuesto de las proteínas adsorbidas (Ouberaï et al., 2014). En consecuencia es fundamental analizar un parámetro importante en la adsorción de proteínas y es la posibilidad de poder generar mayor área de interacción durante el proceso de implantación (Anand et al., 2010). Pero a su vez, se ha

demostrado que un esparcimiento de proteínas completo atrae una relación inversa a la estabilidad de las mismas, en pocas palabras, las proteínas menos estables se desarrollan mucho más rápido (Ahmad et al., 2012). Generalmente los aminoácidos hidrofílicos polares y cargados se colocan en la capa externa de la proteína, esto con el fin de poder generar mayor adhesión durante el proceso, y los hidrofóbicos en la capa interna, ya que es importante mantener cero el contacto con las partículas de agua y el bio-material, aun así, al momento del despliegue pueden quedar residuos hidrofóbicos y mezclarse con la capa externa provocando interacciones no deseadas; además, es importante recordar que las proteínas en un biomaterial se adsorben a través de cuatro mecanismos de transporte, como los son: la difusión, la convección térmica, el flujo y el transporte acoplado (Saptarshi et al., 2013). Es por ello que cuando las proteínas se acercan a la superficie del biomaterial, comienzan su respectiva adecuación al entorno utilizando las fuerzas intermoleculares que pueden incluir: enlaces iónicos, interacciones hidrofóbicas y relaciones de transferencia de carga (Hashmi, 2014). Así pues, determinar con precisión cuales son las fuerzas intermoleculares que controlan el proceso interactivo proteína-superficie del biomaterial, depende casi siempre en mayor medida de proteínas específicas, así como de adecuadas propiedades físicas, mecánicas y químicas del biomaterial en uso.

#### **4.5.1 PROTEINAS EXTRACELULARES**

Las proteínas extracelulares son un tipo de péptido que se presenta en los fluidos corporales que existen fuera de las células que contienen plasma, líquido intersticial y líquido cefalorraquídeo; además, este tipo de proteína, logra interactuar en actividades enzimáticas ya sean de reconocimiento celular o de señalización. De acuerdo a su fuente de crecimiento, se pueden clasificar como: proteoglicanos, elásticos, laminas, colágeno y proteínas plasmáticas, las cuales se transportan dentro de los vasos sanguíneos que contienen secreciones y ligandos receptores (Schulz & Schirmer, 2013). Tanto la parte orgánica como la inorgánica del ECM se comunican de forma directa con la superficie de las células, también es necesario recalcar que las macromoléculas pueden ser liberadas por células adyacentes a la superficie de contacto, y así trasladadas al ECM a través de fluidos corporales o movimientos de sangre. En pocas palabras, el plasma ofrece un fondo complejo para controlar la proliferación celular, la diferenciación y las reacciones inmunes del proceso.

#### 4.5.2 PROTEINAS DE MEMBRANA CELULAR

Las proteínas de membrana celular son los principales actores en la transmisión del sustrato, ya que va moviendo de adentro hacia afuera las señales y así mejorando la asociación entre las células, la comunicación con el ECM, los FBR y proporcionando vía para la construcción óptima de la matriz para el implante celular. De acuerdo con la teoría, hay tres dominios en las proteínas de membrana: el dominio extracelular, el dominio transmembrana y el citoplasmático. El dominio extracelular se ubica en la capa externa y se puede comunicar de forma directa con la matriz, el biomaterial o con las señales de los factores de crecimiento. El dominio transmembrana mejora la transferencia de proteínas a través de la superficie celular y el dominio citoplasmático, se une al esqueleto celular, mejora la traducción de señales a elementos bajo el agua y la catálisis enzimática.(Schulz & Schirmer, 2013).

#### 4.6 BIOCERAMICOS

Durante la última década se han hecho numerosos esfuerzos en la fabricación de materiales no basados en silicatos con estructura meso porosa, (osea, con tamaños de poro de alrededor de 2-50 nm de diámetro); dentro los materiales meso porosos inorgánicos, incluyendo los óxidos metálicos (como:  $TiO_2$ ,  $CeO_2$ ,  $ZrO_2$ ), han logrado propiciar mucho interés en el ámbito biomédico, generando un desafío tecnológico y ofreciendo un potencial prometedor para aplicaciones ópticas, magnéticas, sensores y catalizadores(Yu et al., 2017). En las aplicaciones biomédicas, el principal desafío es la bio-compatibilidad e integración tisular, ya que el principal éxito del implante se debe a la capacidad de integrarse con el hueso circundante. Así pues, el zirconio, destaca por sus propiedades químicas y mecánicas, además de estar conectado a sus estructuras alotrópicas: monocíclica, tetragonal y cúbica. Dado que la transformación de la fase tetragonal meta estable a la fase monocíclica, disminuye la dureza superficial y la resistencia mecánica, la estabilidad de la fase tetragonal es crucial para el éxito *in vivo* de los implantes de zirconia. Por lo tanto, para lograr un estabilidad estructural y seguridad mecánica, la estructura tetragonal puede estabilizarse incorporando óxidos como: cerio, calcio, itrio y magnesio(Abi et al., 2013).

Muchos estudios de implantes han podido revelar que la zirconia exhibe resultados comparables a los implantes de titanio en términos de osteo-integración y bio-compatibilidad, además tiene varias características que son superiores, como una mayor afinidad por el tejido óseo, propiedades no cancerígenas y también la ausencia de un efecto oncogénico(KIMURA et al., 2012). Por ello, lo convierte en una buena opción en términos de implantes. Una de las ventajas que aporta el grano del bio-material es que sirve como sitio de nucleación para el desarrollo de minerales a base de calcio, esto es esencial para el diseño del implante, ya que dicha versatilidad es fundamental como componente del hueso.

Últimamente, la zirconia se ha usado como material restaurador para aplicaciones articulares y dentales; por otro lado, aunque la alúmina también se llevado con el mismo uso, se ha retirado del mercado debido a problemas principalmente en fallas mecánicas. En el estudio de la zirconia se ha demostrado unas excelentes propiedades fisicoquímicas, una alta capacidad osteo-conductora, la cual facilita la creación del hueso y aumenta la osteo-integración, humectabilidad, adhesión celular y la proliferación celular en el área de contacto, fortaleciendo la interacción biomecánica (Gehrke & Cícero, 2013). Además, es versátil en el desarrollo de características mejoradas para implantes a largo plazo. Su estudio ha permitido desarrollar un conocimiento base en su interacción celular permitiendo a su vez, estudios *en vitro* e *in vivo*. Para el entendimiento de la interacción celular es fundamental introducir las técnicas de modificación de la superficie, esto con el fin de estudiar y mejorar la respuesta biológica del tejido, tal cual lo demuestran muchos estudios en el efecto de las características de la superficie, tales como: la topografía, la química y la energía en cuestión de la respuesta celular. En dichos estudios se ha demostrado que la topografía de la superficie, incluyendo la rugosidad, afecta el crecimiento y la actividad celular(Faia-Torres et al., 2014)(Liu et al., 2015). Por consiguiente, al verse afectadas las actividades celulares, puede llegar a interferir el grado de osteo-integración, proceso en el cual se desarrolla una curación ósea regenerativa y esto a su vez puede comprometer el ensayo clínico; este parámetro generalmente se usa para evaluar el éxito del implante en estudios *in vivo*(Kono et al., 2015). Así pues, se puede determinar que las propiedades fisicoquímicas de la superficie, generan un impacto directo en el implante y su capacidad osteo-conductora. Algunas propiedades fisicoquímicas pueden ser mejoradas, desarrollando así mejor humectabilidad, adhesión celular y proliferación, fortaleciendo el rol del bio-material y la interacción biomecánica del mismo(Gehrke & Cícero, 2013). La alteración de las características de la superficie de la zirconia para que la reacción de osteo-

integración sea espontánea sin el uso de algún método de fijación, ha sido la principal característica a investigar durante los últimos años (Marrella et al., 2018). Ante la respuesta celular, el zirconio manifiesta una tasa de supervivencia mayor al 90%, indicando una alta respuesta de adsorción y adaptabilidad; sin embargo, a pesar de poseer un rendimiento superior a otros materiales como lo podría ser la alúmina, uno de los principales problemas que presenta el material en la implantación es que debido a la presencia de agua ocurre un envejecimiento, promoviendo la transformación de la fase alotrópica tetragonal a monocíclica, lo que produce una superficie rugosa y agrietada. Por ende, con el fin de poder evitar esta transformación intermolecular, el zirconio se puede estabilizar con itrio, compuesto que manifiesta cualidades que fortalecen los enlaces de la zirconia, aumentando la resistencia a la fractura y la flexión, haciéndola menos susceptible a fallas mecánicas en los procedimientos clínicos (Yu et al., 2017).

#### **4.7 TÉCNICAS DE RESPUESTA CELULAR EN LA MODIFICACIÓN DE LA SUPERFICIE DEL MATERIAL**

Para el estudio de la modificación de la superficie de un material se deben tener en cuenta las diferentes propiedades de las mismas, además de una consecuente reacción. La modificación de la superficie tiene como objetivo mejorar el rendimiento biológico sin alterar las propiedades de volumen del material. Para la zirconia, tanto el arenado como la molienda son dos opciones populares para el tratamiento de su superficie, sin embargo, se han logrado estudiar nuevas técnicas para el mejoramiento de la superficie de este bio-material (Aboushelib et al., 2013).

##### **4.7.1 GRABADO ACÍDO**

Para el grabado ácido se puede utilizar el ácido fluorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico. Este tratamiento tiene una particularidad en donde ayuda a suavizar los bordes afilados producidos por el proceso de grabado, además de una ventaja excepcional que indica que no importa el tamaño o forma del material, se puede obtener una rugosidad homogénea. Esto es indispensable para poder lograr un óptimo acople entre el implante y el hueso. Este método tampoco impone un riesgo de laminación debido a que no ejerce presión sobre el material (W. Zhang et al., 2019), a pesar de ello

presenta una desventaja y es que debido a su naturaleza de reacción, puede causar cambios químicos no deseables en el proceso. Se ha podido demostrar la bio-compatibilidad de la zirconia a través de la unión, proliferación y diferenciación de osteoblastos bovinos primarios con la técnica de grabado ácido (Murakami et al., 2017). También se ha investigado por la bio-compatibilidad y la osteo-integración de la zirconia grabada con ácido (MDS) en fallas de cráneos de rata creados quirúrgicamente, llegando a revelar que no hubo signos de filtrado inflamatorio celular, además de un desarrollo regenerativo en el hueso (Mai et al., 2012), también demostró que la zirconia lisa presentó una mayor tasa de proliferación que la zirconia rugosa grabada con ácido, mientras que a su vez, la zirconia rugosa ilustra una mejor diseminación de los fibroblastos.

#### **4.7.2 CHORRO DE ARENA**

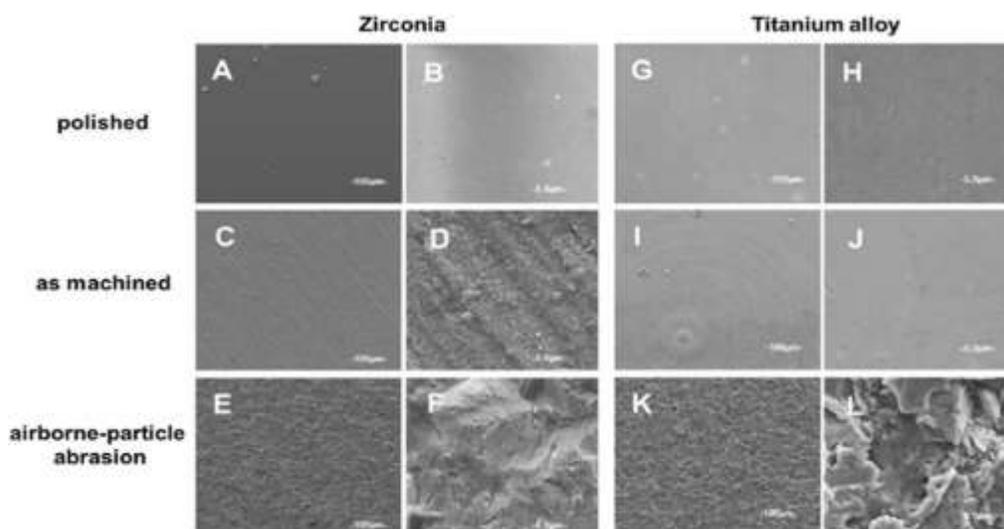
Es uno de los procedimientos destacados a la hora de trabajar con zirconia como biomaterial, ya que el chorro de arena se utiliza para proporcionar una superficie más rugosa, esto por la abrasión de partículas en el aire durante el proceso mecanizado (Aboushelib et al., 2013), tal como se puede observar en la figura 4., allí podemos analizar una comparación con el titanio que mantiene una superficie mecanizada y pulida. Para este método es necesario considerar parámetros como energía cinética, forma y tamaño, ya que estos pueden afectar la rugosidad de la superficie. Durante este proceso, la presión del aire hace que se expulsen las partículas del medio y así aprovechar la energía cinética de las mismas; esta energía cinética depende del volumen, la densidad y la velocidad de las partículas (Batal et al., 2019). Una de las ventajas que puede proveer este método es que se puede realizar por abrasión anisotrópica homogénea y suave en materiales como el vidrio, la cerámica y el silicio. En varios estudios se han podido comparar los comportamientos celulares de la zirconia y sus diferentes topografías de superficie, obteniendo en uno de sus resultados, una superficie más rugosa mezclando partículas de alúmina y aire. Por otro lado, uno de los inconvenientes de este método es que puede modificar la química de la superficie debido a una inevitable contaminación de alúmina (Okada et al., 2019), también se ha logrado demostrar que este método muestra una ligera mejora en la unión celular, adhesión, proliferación y diferenciación de células similares a osteoblastos SAOS-2. pero su actividad metabólica tiende a ser menor en comparación con la zirconia de grabado ácido. Aun así este problema de contaminación se puede

solucionar con un tratamiento de grabado ácido, el cual ha podido demostrar que elimina los residuos de alúmina que quedan en el tratamiento del chorro de arena(Chrcanovic et al., 2013). En los implantes de zirconia que se dejaron sumergidos y no sumergidos en *minipigs* generalmente se observó que no provoca inflamaciones en los implantes, ya sean tejidos blandos o duros. La zirconia que no fue sumergida demostró un éxito debido a su alta bio-compatibilidad en tejidos blandos. La zirconia que fue sumergida obtuvo una mejoría relativamente mayor en el contacto con el implante óseo, aunque no se mostró diferencias significativas a nivel de osteo-integración entre los implantes(Lennartz et al., 2018).

### 4.7.3 PULIDO

En comparación con los métodos anteriores, el pulido promete una superficie y una textura suave, tal cual se puede ver en la figura 4., donde se puede observar que la superficie de la zirconia adquiere una superficie lisa luego del pulido y tampoco se ven marcas luego de un gran aumento. Es bien sabido que las células epiteliales tienen una menor posibilidad de adherirse a una superficie rugosa en comparación con una superficie lisa, mientras que los fibroblastos se adhieren de forma óptima en superficies lisas y rugosas. También se ha podido desvelar que las superficies rugosas mejoran la adhesión de los osteoblastos(Khayat et al., 2018). Usualmente para los tratamientos de la zirconia se usa el papel pulido, el carburo de silicio y la suspensión de diamante con una maquina pulidora (Zucuni et al., 2019), (KIMURA et al., 2012). Aunque es un método prometedor en cuestión de adsorción, la zirconia presenta un pulido limitado, esto puede ser causado principalmente por su estructura macromolecular. También genera cambios en las propiedades de la superficie, ya que, a pesar de ser un proceso mecánico, el tratamiento de pulido no puede limpiar por completo la superficie, provocando en algunas ocasiones un daño en la superficie del implante.(Khayat et al., 2018). En la búsqueda de una respuesta biológica óptima, se ha podido demostrar que las superficies lisas o mecanizadas favorecen la proliferación de células epiteliales, esto referente al pulido limitado de la zirconia, hace que se mantenga una superficie rugosa, lo cual indica que hay una menor adherencia de las células epiteliales en su superficie. Este resultado es respaldado con Nothdurft et al. donde pudo observar una mayor proliferación de células epiteliales en la zirconia pulida que en la zirconia arenada(Nothdurft et al., 2015). Otro parámetro a tener en cuenta son los queratinocitos, los cuales son células epiteliales altamente especializadas y

manifiestan un parámetro de éxito en la adhesión del biomaterial al tejido, es complejo realizar una conjetura debido a los pocos estudios para investigar el rendimiento de estas células, pero uno de los pocos estudios en este tipo de células, demostró que no existían mayores diferencias en la unión celular del titanio pulido y el zirconio tetragonal (TPZ), tampoco encontraron diferencias significativas en la expresión de mRNA (expresión de proteínas y morfología celular entre los dos grupos), aun así y a pesar de que el TPZ tenía una fijación relativamente menor, las respuestas de los queratinocitos al titanio y TPZ fueron comparables luego de 48 horas, demostrando que el TPZ posee un potencial en la formación de la unión epitelial tanto como el titanio (KIMURA et al., 2012).



**Figura 4.** Vista microscópica de barrido electrónico de zirconia y aleación de titanio con tres topografías de superficie diferentes (mecanizadas, pulidas y arenadas) con un aumento de  $\times 500$  y  $\times 10000$  (A a L), respectivamente. Tomado de (Soon et al., 2016)

#### 4.7.4 LUZ ULTRAVIOLETA (UV)

El tratamiento de luz ultravioleta muestra una mejoría en el efecto de la hidrofilia y en consecuencia el contacto con el implante óseo. La hidrofilia se considera como un factor clave en la interacción inicial de la células y las proteínas, también es beneficiosa para la fases temprana de cicatrización de heridas y la osteo-integración(Choi et al., 2019). Los grupos hidroxilo y oxígeno

forman una capa más externa cuando la superficie del óxido se une al agua, esto en fluido tisular, mejoraría la reactividad de la superficie con los iones, aminoácidos y proteínas circundantes. El efecto de las superficies hidrofílicas se puede ver respaldado por las mejoras en el contacto con el implante óseo y el anclaje óseo durante la cicatrización en las primeras etapas del tratamiento (Sartoretto et al., 2015). Uno de los efectos estudiados en la zirconia con grabado ácido es que al someterse a un tratamiento posterior con UV se pudo inducir un cambio significativo en las propiedades fisicoquímicas de las muestras de zirconia, todas estas muestras adoptaron un comportamiento hidrofílico. Usualmente los cambios de humedad se pueden asociar con la reducción del contenido de carbono, dicha reducción se atribuye a la descomposición directa del carbono por tratamiento UV y a la efectividad foto catalítica de la zirconia (Tuna et al., 2015). Dichos resultados han demostrado una respuesta biológica mayor de la zirconia tratada con UV, aunque su presentación es bastante cuestionada en el ámbito investigativo al demostrar también inconsistencias en los resultados obtenidos anteriormente. A pesar de la iniciativa, se han realizado pocos estudios en el tratamiento de UV y zirconio, ya que los resultados tal cual se mencionó anteriormente son contradictorios. Uno de los estudios realizados informó que la unión de los queratinocitos tratados con UV no mostraron una mejora significativa como lo fueron las muestras tratadas con plasma; aunque dichas muestras sometidas al tratamiento UV experimentaron una reducción en el carbono y obtuvieron su hidrofilia, también indicaron la presencia de otros factores como la energía superficial la cual se veía afectada durante el tratamiento (Kobune et al., 2014).

#### **4.7.5 LÁSER**

El tratamiento laser es altamente amplio en la aplicación y modificación de las propiedades de la superficie de varios tipos de materiales, además de que el tratamiento laser no presenta riesgo en la contaminación de la superficie dado que no hay contacto entre el material y el láser, a diferencia de los tratamientos de arenado y grabado ácido (Tokar et al., 2019). Los tratamientos con láser han generado expectativa debido a su capacidad para mejorar la humectabilidad del material al alterar las propiedades de la superficie, esto es importante ya que juega un papel fundamental en la adhesión celular y en la adsorción de proteínas. En tratamientos de zirconia se pudo observar una mayor respuesta celular, mejorando la fijación de fibroblastos debido precisamente a la humectabilidad mejorada, también se pudo establecer una correlación positiva entre los

fibroblastos, la densidad de potencia y la energía superficial. En tratamientos de laboratorio se demostró el valor del contacto hueso-implante de zirconio, el cual fue mayor en comparación como otros biomateriales(Yasuno et al., 2014).

#### **4.7.6 RECUBRIMIENTO**

Este método es generalmente usado en los biomateriales que tienen una utilidad en soportes mecánicos y que necesitan una mejora en sus propiedades de superficie. Existe un fenómeno el cual se observa la colonización bacteriana y la integración de tejidos después de colocar un dispositivo ortopédico. Este fenómeno es el principal objeto de estudio, ya que se busca inhibir dicha colonización bacteriana y hacer que la unión de las células del tejido sea adecuada(Prokip et al., 2019). Este método es ampliamente usado para mejorar la bio-compatibilidad y la osteo-integración los cuales son factores importantes en una prueba clínica exitosa (Aherwar et al., 2015). En los implantes médicos a base de zirconia estabilizada con itrio (YSZ) se usa un recubrimiento de fosfato de calcio (CP), esto mejora la respuesta de los osteoblastos a pesar de presentar un problema en la disolución en el proceso. Una relación aumentada de YSZ logró mejorar la adhesión del recubrimiento, mientras que una relación aumentada de CP mejoró el potencial de bio-actividad del recubrimiento(Pardun et al., 2015). Aunque este proceso de recubrimiento sugirió una mejora en la actividad celular, en algunos estudios no se observaron diferencias significativas en la actividad celular, ni en la proliferación ni diferenciación entre la zirconia lisa y la zirconia recubierta con CP, tampoco se observaron diferencias significativas en el nivel de mRNA para colágeno tipo I, osteo-calcina y osteo-nectina(Pae et al., 2014). Se ha investigado el recubrimiento de YSZ y la hidroxapatita (HA) mediante la pulverización de polvo húmedo (WPS) utilizando un aerógrafo de doble acción. Una de las ventajas del WPS es su versatilidad para cubrir superficies planas o curvas con diferentes espesores. Sin embargo, estudios prolongados en el tema no han sido profundizados ni determinados. Aun sabiendo que un mayor contenido de CP mejora la bio-actividad del recubrimiento en el fluido corporal, en simultaneo se demuestra que se reduce la estabilidad mecánica y química del mismo. También se ha demostrado que una mayor tasa de disolución del recubrimiento libera el catión  $Ca^{+2}$ , lo cual aumenta la repuesta celular, sin embargo la estabilidad del implante provee inconvenientes causados por el comportamiento inesperado de la disolución en el recubrimiento(Pardun et al., 2015). Además del

CP y el HA, la sílice también se usa como recubrimiento para la zirconia. En algunos estudios se buscó la respuesta celular y la osteo-integración de un compuesto bio-activo a base de sílice (RKKP), este compuesto se fabricó utilizando una técnica esmaltada y un tratamiento térmico. En procedimientos optimizados con RKKP sobre la zirconia se demostraron resultados positivos en reactividad, esto mejora la osteo-conductividad del material en el tejido óseo. Por otro lado, se ha podido aplicar la combinación de una litografía suave y el método solo-gel para guiar la regeneración de tejidos, a esto se le llama micropatterned, el cual ha demostrado el papel fundamental de la topografía biológica en el tratamiento y comportamiento celular (J. Zhang et al., 2014). En este tipo de experimentos para estudiar a profundidad la bio-actividad de un material se recrea una solución semejante al plasma humano en términos de composición iónica con el fin de poder manipular de forma audaz y sencilla el proceso de integración; en uno de los experimentos de RKKP y zirconia, se pudo analizar una mayor cantidad de proteínas en muestras recubiertas y no recubierta (Pae et al., 2014). Además, la aplicación del recubrimiento de sílice RKKP no solo puede beneficiar una mayor respuesta en las proteínas, sino también en el crecimiento de osteoblastos y células similares, también mostró mejoría en el comportamiento de los fibroblastos, sin embargo, en términos de unión celular en la zirconia recubierta o no, no se evidenció ningún cambio de forma significativa. Algunos recubrimientos han demostrado lo versátiles que puede llegar a ser el componente zirconio en la actividad micro celular y macro celular, pero los pocos estudios realizados al respecto deja a medio camino las conjeturas que se pueden presentar con mayor solidez de tener una extensión bibliográfica relevante; de esta forma se puede llegar a que los implantes de zirconio proveen una excelente integración con el tejido circundante, además de un mayor crecimiento en el hueso hospedador pero se contradicen al mencionar la observación de fracturas en cada uno de los implantes analizados mostrando una óptima relación celular pero a su vez demostrando pocas diferencias en el tratamiento del hueso y el implante.

#### **4.7.7 AUTO-ENSAMBLAJE**

Este es un proceso autónomo mediante el cual los patrones o estructuras sufren una organización sin ningún tipo de intervención externa. Este proceso presenta facilidad de configuración y una gama muy amplia de implementaciones que ofrecen un potencial considerable en resultados de vanguardia (Masciandaro et al., 2019). Este tipo de procesos proyectan un alivio en la tensión

inadaptada que se venía llevando con los implantes de YSZ, además de proporcionar un alivio económico para investigar el efecto de la topografía a una escala nanométrica. A pesar de ello y sus buenos aportes en cuestión de distribución de proteínas del cito esqueleto, este tipo de estudios tiene poco avance en la literatura ya que su primera mención fue realizada por Rauscher et al en el 2014. Y el campo nano estructural requiere tiempos prolongados de estudio e investigación para lograr presentar un resultado coherente y plausible. El YSZ es el compuesto que mayores resultados ha proporcionado en cuestiones de avances estructurales, pero la falta de resultados admite que es apresurado conjeturar un procedimiento clínico en el presente.

#### **4.8 LA ZIRCONIA BIOMEDICA**

Tanto el titanio como la alúmina siempre han sido los candidatos en cuestión de prótesis articulares ortopédicas debido principalmente a su gran resistencia a la compresión y sus propiedades química bio-inertes. Sin embargo, presentan una fragilidad inherente y su resistencia a la tracción imperfectas han elevado la tasa de fracturas de alta prevalencia; lo que causa fallas inminentes de uso clínico(S Kargozar et al., 2018). La zirconia ha provisto una resistencia a la flexión de 2 a 3 veces mayor y también ha demostrado una menor propagación de grietas, lo que la convierte un candidato adecuado para un reemplazo total de cadera. Sin embargo, el desgaste y la falta de información al momento de iniciar la fase de muestra, enfrentó algunas fallas en los polos de los cabezales. Algunos estudios han demostrado que las técnicas quirúrgicas organizadas, la carga funcional, las propiedades del hueso implantado y el ecosistema bacteriano son parámetros que afectan en gran medida el logro de la zirconia implantada(Trindade et al., 2016). Una alternativa mejorada es agregar zirconia en nano partículas de quitosano-silice, lo cual mejoraría de manera significativa la hinchazón, la adsorción de fibroblastos y la bio-mineralización, convirtiéndolo en una alternativa prometedora en aplicaciones de regeneración ósea(Yu et al., 2017).

## 5. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

**Tabla 1.** Estudio de resultados de la zirconia y sus principales ventajas y desventajas.

METODOLOGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	REFERENCIA
<b>Tejido óseo</b>	<p>Las cerámicas bio-inertes, como la alúmina y la zirconia, proveen características mecánicas superiores y una notable resistencia a la corrosión en comparación de otras cerámicas biodegradables y bio-activas, es por ello que se utilizan en artroplastias de carga.</p>	<p>Limitaciones en aplicaciones como sustituto de injerto óseo, ya que carecen de cualidades biodegradables y osteo-conductoras que pueden ofrecer otras cerámicas.</p>	<p>(Kim et al., 2020), (Pobloth et al., 2019).</p>
<b>Rol de la composición química</b>	<p>Debido a la transformabilidad, la zirconia tetragonal puede ser muy inestable y transformarse en la fase monocíclica. Para retener la fase tetragonal, se deben añadir algunos estabilizadores adecuados a este</p>	<p>La interacción con partículas de agua puede generar un envejecimiento en el material, desencadenando rupturas y agrietamientos.</p>	<p>(Naglieri et al., 2013)</p>

	<p>óxido. El estabilizador más utilizado es el óxido de itrio, generalmente 3% en moles.</p>		
<p><b>Adaptabilidad biológica de los materiales</b></p>	<p>Los poli cristales de circonio tetragonal estabilizados con itria , son muy utilizados en aplicaciones clínicas, debido a su mayor resistencia a la fractura y resistencia a la flexión.</p>	<p>Ya sea con Itrio, CP o HA, los resultados obtenidos no permiten generar datos definitivos de uso clínico.</p>	<p>(Kono et al., 2015)</p>
<p><b>Adsorción de proteínas y su interacción celular con el biomaterial</b></p>	<p>Excelente adaptabilidad biológica, osteointegración y proliferación celular.</p>	<p>Algunas proteínas podrían separarse por completo de la superficie solo bajo las circunstancias en que todos los enlaces con la superficie están comprometidos por una nueva proteína</p>	<p>(Hashmi, 2014)</p>
<p><b>Principios de adsorción:</b> -Proteínas extracelulares -Proteínas de membrana celular</p>	<p>Se ha reconocido que los cambios conformacionales y de orientación de las proteínas tienen una influencia directa potencial en la determinación de los</p>	<p>Imprecisión con la integración intermolecular del tejido y el implante.</p>	<p>(Galvan et al., 2016)</p>

	tipos de ligandos accesibles para las comunicaciones con los receptores de la superficie celular		
<b>Bio cerámicos</b>	Proveen una alternativa económica y de uso libre en varios tipo de tratamientos, ya sean de recubrimientos metálicos hasta reemplazos articulares.	A medida que la temperatura aumenta, la estructura meso porosa de $ZrO_2$ puro colapsa. Esto se atribuyó al crecimiento prolongado de los cristalitos y la sintonización difusa que conducen a un rápido engrosamiento de los poros un hallazgo que fue respaldado por las mediciones de DRX.	(Tana et al., 2019)
<b>Técnicas de respuesta celular en la modificación de la superficie del material:</b> -Grabado ácido -Chorro de arena -Pulido -Luz ultravioleta (UV) -Laser -Recubrimiento -Auto ensamblaje	Proporcionan versatilidades en el tratamiento de la superficie del bio-material, que va desde la unión epitelial hasta la formación de aspectos hidrofílicos.	Las propiedades de la superficie pueden llegar a afectar en gran medida el rendimiento biológico de un biomaterial sólido . Estas propiedades incluyen energía superficial, carga superficial, humectabilidad , química superficial y topografía superficial	(Murakami et al., 2017)

<b>La zirconia biomédica</b>	Se ha reconocido que esta bio-cerámica es naturalmente inerte a los ácidos y bases, que pueden aplicarse potencialmente en individuos que podrían tener algunas respuestas alérgicas al titanio.	Los estudios generan aun incertidumbre en al tratamiento clínico con este tipo de prótesis.	(Harianawala et al., 2016)
------------------------------	--	---	----------------------------

## 6. CONCLUSIONES

El zirconio presenta características únicas de enlace y correlación biológica, ya sea puro o en mezcla, considerando su ordenamiento molecular la fase tetragonal es la más estable, pero, aun así, presenta características de modificación en al osteo-integración de tejidos. Como bio-cerámico desarrolla adaptación biológica, protección de bacterias e infecciones, así como la inhibición de la formación de bio-películas dañinas al tejido; de cierta forma y teniendo en cuenta los estudios y las técnicas actualizadas, la modificación de la superficie de un bio-cerámico puede mejorar la implantación y adaptación de la prótesis a nivel celular; ya que un implante requiere una fuerte compatibilidad con los tejidos duros y blandos. Así pues, es necesario tener en cuenta las medidas necesarias para suplir los posibles inconvenientes de adhesión microbiana y poder evitar una cascada de reacciones que pueden ocurrir en la superficie del implante y el entorno biológico analizado. Por otro lado, es indispensable recalcar que la evidencia proporcionada muestra que los implantes de circonio manifiestan características muy óptimas para el tratamiento clínico de las prótesis articulares, presenta una excelente interacción con el itrio y la hidroxapatita, así como propiedades de superficie y rugosidad que manifiestan particularidades de proliferación de células y proteínas; es indiscutible la proporcionalidad de su función respecto a la temperatura ya que puede afectar su estructura meso porosa pero, es un material con opciones valoradas para el reemplazo de prótesis articulares a pacientes que presenten aversión alérgica a prótesis de titanio, aun así, se necesitan estudios prolongados para respaldar su uso articular, ya que su principal desarrollo se enfoca en prótesis de tratamientos más pequeños y los datos no son suficientes para respaldar una aplicación clínica de mayor magnitud a largo plazo, es bien sabido que los estudios realizados no han logrado establecer una diferencia relevante en la aplicación de la zirconia, y sus referentes como lo son la alúmina y el titanio.

## 7. RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

De acuerdo a los estudios informados sobre la reducción severa de la resistencia al envejecimiento de los biomateriales a base de zirconio, causa cierta falta de fiabilidad entre los cirujanos con respecto a su uso clínico; principalmente por parámetros que no ayudan a ser concluyentes en el uso biológico del biomaterial. Además, aunque algunos estudios han reportado respuestas aceptables de proteínas y células a biomateriales basados en zirconia, todavía es necesario comprender profundamente su comportamiento biológico. Así pues, para tratar mejor su superficie se debe lograr una bio-compatibilidad perfecta, proporcionando estrategias novedosas, como tratar de imitar un entorno 3D *in vivo* a micro y nano-escala para poder estudiar la interacción biológica con señales mecánicas y químicas aprovechando la tendencia en el campo de la biotecnología y la ingeniería de tejidos. En consecuencia, la investigación adicional es esencial para crear un lugar seguro para esta bio-cerámica en el uso clínico a largo plazo.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Galvan, R., F., Barranco, V., Galvan, J. C., Batlle, Sebastian FeliuFajardo, S., & García. (2016). We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 % . *Intech, i(tourism)*, 13.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
- Abi, C. B., Emrullohoğlu, O. F., & Said, G. (2013). Microstructure and mechanical properties of MgO-stabilized ZrO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dental composites. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 18, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.11.007>
- Aboushelib, M. N., Osman, E., Jansen, I., Everts, V., & Feilzer, A. J. (2013). Influence of a Nanoporous Zirconia Implant Surface of on Cell Viability of Human Osteoblasts. *Journal of Prosthodontics*, 22(3), 190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2012.00920.x>
- Affatato, S., Ruggiero, A., De Mattia, J. S., & Taddei, P. (2016). Does metal transfer affect the tribological behaviour of femoral heads? Roughness and phase transformation analyses on retrieved zirconia and BioloX® Delta composites. *Composites Part B: Engineering*, 92, 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.02.020>
- Affatato, S., Traina, F., Ruggeri, O., & Toni, A. (2011). Wear of Metal-on-Metal Hip Bearings: Metallurgical Considerations after Hip Simulator Studies. *The International Journal of Artificial Organs*, 34(12), 1155–1164. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000065>
- Aherwar, A., K Singh, A., & Patnaik, A. (2015). Current and future biocompatibility aspects of biomaterials for hip prosthesis. *AIMS Bioengineering*, 3(1), 23–43.  
<https://doi.org/10.3934/bioeng.2016.1.23>
- Ahmad, S., Kumar, V., Ramanand, K. B., & Rao, N. M. (2012). Probing protein stability and proteolytic resistance by loop scanning: A comprehensive mutational analysis. *Protein Science*, 21(3), 433–446. <https://doi.org/10.1002/pro.2029>
- Almeida, P. J., Silva, C. L., Alves, J. L., Silva, F. S., Martins, R. C., & Sampaio Fernandes, J. (2016). Comparative analysis of the wear of titanium/titanium and titanium/zirconia interfaces in implant/abutment assemblies after thermocycling and mechanical loading. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 57(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2016.07.002>
- Amat, N. F., Muchtar, A., Amril, M. S., Ghazali, M. J., & Yahaya, N. (2019). Effect of sintering

- temperature on the aging resistance and mechanical properties of monolithic zirconia. *Journal of Materials Research and Technology*, 8(1), 1092–1101.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2018.07.017>
- Anand, G., Sharma, S., Dutta, A. K., Kumar, S. K., & Belfort, G. (2010). Conformational transitions of adsorbed proteins on surfaces of varying polarity. *Langmuir*, 26(13), 10803–10811. <https://doi.org/10.1021/la1006132>
- Batal, A., Sammons, R., & Dimov, S. (2019). Response of Saos-2 osteoblast-like cells to laser surface texturing, sandblasting and hydroxyapatite coating on CoCrMo alloy surfaces. *Materials Science and Engineering C*, 98(January), 1005–1013.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.067>
- Berthiaume, F., Maguire, T. J., & Yarmush, M. L. (2011). Tissue Engineering and Regenerative Medicine: History, Progress, and Challenges. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 2(1), 403–430. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257>
- Best, S. M., Porter, A. E., Thian, E. S., & Huang, J. (2008). Bioceramics: Past, present and for the future. *Journal of the European Ceramic Society*, 28(7), 1319–1327.  
<https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2007.12.001>
- Butterfield, T. A., Best, T. M., & Merrick, M. A. (2006). The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *Journal of Athletic Training*, 41(4), 457–465.
- C. PICONI, G. M. F. M. E. B. D. P. (2003). *Alumina and zirconia ceramics in jointreplacements*.
- Choi, S. H., Ryu, J. H., Kwon, J. S., Kim, J. E., Cha, J. Y., Lee, K. J., Yu, H. S., Choi, E. H., Kim, K. M., & Hwang, C. J. (2019). Effect of wet storage on the bioactivity of ultraviolet light- and non-thermal atmospheric pressure plasma-treated titanium and zirconia implant surfaces. *Materials Science and Engineering C*, 105(August), 110049.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110049>
- Chrcanovic, B. R., Leão, N. L. C., & Martins, M. D. (2013). Influence of different acid etchings on the superficial characteristics of Ti Sandblasted with Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Materials Research*, 16(5), 1006–1014. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392013005000067>
- Cooper, D. M. L., Kawalilak, C. E., Harrison, K., Johnston, B. D., & Johnston, J. D. (2016). Cortical Bone Porosity: What Is It, Why Is It Important, and How Can We Detect It?

- Current Osteoporosis Reports*, 14(5), 187–198. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0319-y>
- Crouzier, T., Sailhan, F., Becquart, P., Guillot, R., Logeart-Avramoglou, D., & Picart, C. (2011). The performance of BMP-2 loaded TCP/HAP porous ceramics with a polyelectrolyte multilayer film coating. *Biomaterials*, 32(30), 7543–7554. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.062>
- Dorozhkin, S. V. (2015). Calcium orthophosphate bioceramics. *Ceramics International*, 41(10), 13913–13966. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.08.004>
- Fábio GONÇALVES, E. P. D. T. M. C. R. T. R. V. Z. A. Z. J. M. G. (2009). *Clinical and Histopathological Analysis of Intramucosal Zirconia Inserts used for Improving Maxillary Denture Retention*. 20(2), 149–145.
- Faia-Torres, A. B., Guimond-Lischer, S., Rottmar, M., Charnley, M., Goren, T., Maniura-Weber, K., Spencer, N. D., Reis, R. L., Textor, M., & Neves, N. M. (2014). Differential regulation of osteogenic differentiation of stem cells on surface roughness gradients. *Biomaterials*, 35(33), 9023–9032. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.015>
- Florencio-Silva, R. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee*, 7(6), 17–24. [https://doi.org/10.1016/S0923-2532\(05\)80182-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2532(05)80182-6)
- Futoshi Komine, M. B. B. and H. M. (2010). Current status of zirconia-based fixed restorations. *Oral Science*, 52(4), 531–539.
- Gehrke, S. A., & Cícero, P. (2013). *Analysis of Bone Tissue Healing around Titanium Implant Surface Treated with Tio Sandblasted after Three and Six Weeks Used Different Histological Methods – a Study in Rabbits. I*, 1–7. <https://doi.org/0.7237/sjmct/150>
- Ginebra, M.-P., Espanol, M., Maazouz, Y., Bergez, V., & Pastorino, D. (2018). Bioceramics and bone healing. *EFORT Open Reviews*, 3(5), 173–183. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170056>
- Guazzato, M., Albakry, M., Ringer, S. P., & Swain, M. V. (2004). Strength, fracture toughness and microstructure of a selection of all-ceramic materials. Part II. Zirconia-based dental ceramics. *Dental Materials*, 20(5), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2003.05.002>
- Harianawala, H., Kheur, M., & Bal, A. (2016). Biocompatibility of Zirconia. *J Adv Med Dent Scie Res*, 4(3), 35–39.
- Hashmi, S. (2014). *Comprehensive Materials Processing*. Elsevier Science.

- Ji, Y., Zhang, X. D., Wang, X. C., Che, Z. C., Yu, X. M., & Yang, H. Z. (2013). Zirconia bioceramics as all-ceramics crowns material: A review. *Reviews on Advanced Materials Science*, 34(1), 72–78.
- Jodati, H., Yılmaz, B., & Evis, Z. (2020). A review of bioceramic porous scaffolds for hard tissue applications: Effects of structural features. *Ceramics International*, 46(10), 15725–15739. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.03.192>
- Kamalian, R., Yazdanpanah, A., Moztarzadeh, F., Ravarian, R., Moztarzadeh, Z., Tahmasbi, M., & Mozafari, M. (2012). Synthesis and characterization of bioactive glass/forsterite nanocomposites for bone and dental implants. *Ceramics - Silikaty*, 56(4), 331–340.
- Kargozar, S., Hamzehlou, S., & Baino, F. (2018). 14 - Effects of the biological environment on ceramics: Degradation, cell response, and in vivo behavior. In S. Thomas, P. Balakrishnan, & M. S. B. T.-F. B. C. Sreekala (Eds.), *Woodhead Publishing Series in Biomaterials* (pp. 407–437). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102203-0.00014-7>
- Kargozar, Saeid, Ramakrishna, S., & Mozafari, M. (2019). Chemistry of biomaterials: future prospects. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 10, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2019.07.003>
- Kehoe, S., & Eng, B. (2008). Optimisation of Hydroxyapatite ( HAp ) for Orthopaedic Application via the Chemical Precipitation Technique By. *Rheology*, September.
- Khayat, W., Chebib, N., Finkelman, M., Khayat, S., & Ali, A. (2018). Effect of grinding and polishing on roughness and strength of zirconia. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(4), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.04.003>
- Kim, T., See, C. W., Li, X., & Zhu, D. (2020). Orthopedic Implants and Devices for Bone Fractures and Defects: Past, Present and Perspective. *Engineered Regeneration*, 1(April), 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.05.003>
- KIMURA, Y., MATSUZAKA, K., YOSHINARI, M., & INOUE, T. (2012). Initial attachment of human oral keratinocytes cultured on zirconia or titanium. *Dental Materials Journal, advpub*. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-189>
- Klopfleisch, R. (2016). Macrophage reaction against biomaterials in the mouse model – Phenotypes, functions and markers. *Acta Biomaterialia*, 43, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.07.003>

- Kobune, K., Miura, T., Sato, T., Yotsuya, M., & Yoshinari, M. (2014). Influence of plasma and ultraviolet treatment of zirconia on initial attachment of human oral keratinocytes: Expressions of laminin  $\gamma$ 2 and integrin  $\beta$ 4. *Dental Materials Journal*, *33*(5), 696–704. <https://doi.org/10.4012/dmj.2014-087>
- Kohli, N., Ho, S., Brown, S. J., Sawadkar, P., Sharma, V., Snow, M., & García-Gareta, E. (2018). Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: -A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone*, *110*, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.015>
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *13*(3), 159–175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- Kono, M., Aita, H., Ichioka, Y., Kado, T., Endo, K., & Koshino, H. (2015). NaOCL-mediated biofunctionalization enhances bone-titanium integration. *Dental Materials Journal*, *34*(4), 537–544. <https://doi.org/10.4012/dmj.2015-010>
- Korfage, A., Raghoobar, G. M., Meijer, H. J. A., & Vissink, A. (2018). Patients' expectations of oral implants: A systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, *11*, s65–s76.
- Lennartz, A., Dohmen, A., Bishti, S., Fischer, H., & Wolfart, S. (2018). Retrievability of implant-supported zirconia restorations cemented on zirconia abutments. *Journal of Prosthetic Dentistry*, *120*(5), 740–746. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.01.011>
- Liu, X. H., Wu, L., Ai, H. J., Han, Y., & Hu, Y. (2015). Cytocompatibility and early osseointegration of nanoTiO<sub>2</sub>-modified Ti-24 Nb-4 Zr-7.9 Sn surfaces. *Materials Science and Engineering C*, *48*, 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.011>
- Luttikhuisen, D. T., Harmsen, M. C., & Luyn, M. J. A. Van. (2006). Cellular and Molecular Dynamics in the Foreign Body Reaction. *Tissue Engineering*, *12*(7), 1955–1970. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.1955>
- Ma, L., & Rainforth, W. M. (2010). A study of BioloX® delta subject to water lubricated reciprocating wear. *Tribology International*, *43*(10), 1872–1881. <https://doi.org/10.1016/j.triboint.2010.03.001>
- Mai, R., Kunert-Keil, C., Grafe, A., Gedrange, T., Lauer, G., Dominiak, M., & Gredes, T. (2012). Histological behaviour of zirconia implants: An experiment in rats. *Annals of Anatomy*, *194*(6), 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2012.09.004>

- Marrella, A., Lee, T. Y., Lee, D. H., Karuthedom, S., Sylva, D., Chawla, A., Khademhosseini, A., & Jang, H. L. (2018). Engineering vascularized and innervated bone biomaterials for improved skeletal tissue regeneration. *Materials Today*, *21*(4), 362–376.  
<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.10.005>
- Masciandaro, S., Torrell, M., Leone, P., & Tarancón, A. (2019). Three-dimensional printed yttria-stabilized zirconia self-supported electrolytes for solid oxide fuel cell applications. *Journal of the European Ceramic Society*, *39*(1), 9–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2017.11.033>
- Murakami, T., Takemoto, S., Nishiyama, N., & Aida, M. (2017). Zirconia surface modification by a novel zirconia bonding system and its adhesion mechanism. *Dental Materials*, *33*(12), 1371–1380. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.09.001>
- Naglieri, V., Palmero, P., Montanaro, L., & Chevalier, J. (2013). Elaboration of alumina-zirconia composites: Role of the zirconia content on the microstructure and mechanical properties. *Materials*, *6*(5), 2090–2102. <https://doi.org/10.3390/ma6052090>
- Nothdurft, F. P., Fontana, D., Ruppenthal, S., May, A., Aktas, C., Mehraein, Y., Lipp, P., & Kaestner, L. (2015). Differential Behavior of Fibroblasts and Epithelial Cells on Structured Implant Abutment Materials: A Comparison of Materials and Surface Topographies. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *17*(6), 1237–1249.  
<https://doi.org/10.1111/cid.12253>
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, *14*(3), 88–95. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
- Oh, S., Oh, N., Appleford, M., & Ong, J. L. (2006). Bioceramics for Tissue Engineering Applications – A Review. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, *2*(2), 49–56. <https://doi.org/10.3844/ajbbbsp.2006.49.56>
- Okada, M., Taketa, H., Torii, Y., Irie, M., & Matsumoto, T. (2019). Optimal sandblasting conditions for conventional-type yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals. *Dental Materials*, *35*(1), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.11.009>
- Ouberai, M. M., Xu, K., & Welland, M. E. (2014). Effect of the interplay between protein and surface on the properties of adsorbed protein layers. *Biomaterials*, *35*(24), 6157–6163.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.012>
- Pae, A., Lee, H., Noh, K., & Woo, Y. H. (2014). Cell attachment and proliferation of bone

- marrow-derived osteoblast on zirconia of various surface treatment. *Journal of Advanced Prosthodontics*, 6(2), 96–102. <https://doi.org/10.4047/jap.2014.6.2.96>
- Pardun, K., Treccani, L., Volkmann, E., Streckbein, P., Heiss, C., Destri, G. L., Marletta, G., & Rezwani, K. (2015). Mixed zirconia calcium phosphate coatings for dental implants: Tailoring coating stability and bioactivity potential. *Materials Science and Engineering C*, 48, 337–346. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.031>
- Piconi, C., & Maccauro, G. (1999). Zirconia as a ceramic biomaterial. In *Biomaterials* (Vol. 20).
- Pobloth, A.-M., Mersiowsky, M. J., Kliemt, L., Schell, H., Dienelt, A., Pfitzner, B. M., Burgkart, R., Detsch, R., Wulsten, D., Boccaccini, A. R., & Duda, G. N. (2019). Bioactive coating of zirconia toughened alumina ceramic implants improves cancellous osseointegration. *Scientific Reports*, 9(1), 16692. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53094-5>
- Prokip, V., Lozanov, V., Morozova, N., & Baklanova, N. (2019). The zirconia-based interfacial coatings on SiC fibers obtained by different chemical methods. *Materials Today: Proceedings*, 19, 1861–1864. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.07.028>
- Rahmati, M., & Mozafari, M. (2018). A critical review on the cellular and molecular interactions at the interface of zirconia-based biomaterials. *Ceramics International*, 44(14), 16137–16149. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.06.196>
- Reinsch, H., Waitschat, S., Chavan, S. M., Lillerud, K. P., & Stock, N. (2016). A Facile “Green” Route for Scalable Batch Production and Continuous Synthesis of Zirconium MOFs. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016(27), 4490–4498. <https://doi.org/10.1002/ejic.201600295>
- Rnjak-Kovacina, J., Tang, F., Whitelock, J. M., & Lord, M. S. (2016). Silk biomaterials functionalized with recombinant domain V of human perlecan modulate endothelial cell and platelet interactions for vascular applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 148, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.039>
- Sadowsky, S. J. (2020). Has zirconia made a material difference in implant prosthodontics? A review. *Dental Materials*, 36(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.100>
- Safioti, L. M., Kotsakis, G. A., Pozhitkov, A. E., Chung, W. O., & Daubert, D. M. (2017). Increased Levels of Dissolved Titanium Are Associated With Peri-Implantitis – A Cross-Sectional Study. *Journal of Periodontology*, 88(5), 436–442. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160524>

- Saptarshi, S. R., Duschl, A., & Lopata, A. L. (2013). Interaction of nanoparticles with proteins: Relation to bio-reactivity of the nanoparticle. *Journal of Nanobiotechnology*, *11*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-11-26>
- Sartoretto, S. C., Alves, A. T. N. N., Resende, R. F. B., Calasans-Maia, J., Granjeiro, J. M., & Calasans-Maia, M. D. (2015). Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *Journal of Applied Oral Science*, *23*(3), 272–278. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140483>
- Schulz, G. E., & Schirmer, R. H. (2013). *Principles of Protein Structure*. Springer New York.
- Sheikh, Z., Brooks, P. J., Barzilay, O., Fine, N., & Glogauer, M. (2015). Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials. *Materials*, *8*(9), 5671–5701. <https://doi.org/10.3390/ma8095269>
- Soon, G., Pinguan-Murphy, B., Lai, K. W., & Akbar, S. A. (2016). Review of zirconia-based bioceramic: Surface modification and cellular response. *Ceramics International*, *42*(11), 12543–12555. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.05.077>
- Szott, L. M., & Horbett, T. A. (2011). Protein interactions with surfaces: Cellular responses, complement activation, and newer methods. *Current Opinion in Chemical Biology*, *15*(5), 677–682. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.04.021>
- Tana, F., De Giglio, E., Cometa, S., D'Agostino, A., Serafini, A., Variola, F., Bono, N., Chiesa, R., & De Nardo, L. (2019). Ca-doped zirconia mesoporous coatings for biomedical applications: A physicochemical and biological investigation. *Journal of the European Ceramic Society*, *40*(11), 3698–3706. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2019.10.024>
- Tokar, E., Polat, S., & Ozturk, C. (2019). Repair bond strength of composite to Er,Cr:YSGG laser irradiated zirconia and porcelain surfaces. *Biomedical Journal*, *42*(3), 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.02.001>
- Trindade, R., Albrektsson, T., Tengvall, P., & Wennerberg, A. (2016). Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *18*(1), 192–203. <https://doi.org/10.1111/cid.12274>
- Tuna, T., Wein, M., Swain, M., Fischer, J., & Att, W. (2015). Influence of ultraviolet photofunctionalization on the surface characteristics of zirconia-based dental implant materials. *Dental Materials*, *31*(2), e14–e24. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.10.008>
- Valenti, M. (2006). The Metal-Free Approach to Restorative Treatment Planning. In

*EUROPEAN JOURNAL OF ESTHETIC DENTISTRY* (Vol. 1).

- Vladkova, T. G. (2013). *Surface Engineering of Polymeric Biomaterials*. Smithers Information Limited.
- Vogler, E. A. (2012). Protein adsorption in three dimensions. *Biomaterials*, 33(5), 1201–1237. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.10.059>
- Wang, K., Zhou, C., Hong, Y., & Zhang, X. (2012). A review of protein adsorption on bioceramics. *Interface Focus*, 2(3), 259–277. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2012.0012>
- Wang, W., & Yeung, K. W. K. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials*, 2(4), 224–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>
- Wen, Y., Xun, S., Haoye, M., Baichuan, S., Peng, C., Xuejian, L., Kaihong, Z., Xuan, Y., Jiang, P., & Shibi, L. (2017). 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review. *Biomaterials Science*, 5(9), 1690–1698. <https://doi.org/10.1039/C7BM00315C>
- Wu, C., & Chang, J. (2012). Mesoporous bioactive glasses: Structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application. *Interface Focus*, 2(3), 292–306. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0121>
- Yasuno, K., Kakura, K., Taniguchi, Y., Yamaguchi, Y., & Kido, H. (2014). Zirconia implants with laser surface treatment: Peri-implant bone response and enhancement of osseointegration. *Journal of Hard Tissue Biology*, 23(1), 93–100. <https://doi.org/10.2485/jhtb.23.93>
- Yu, C., Zhuang, J., Dong, L., Cheng, K., & Weng, W. (2017). Effect of hierarchical pore structure on ALP expression of MC3T3-E1 cells on bioglass films. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 156, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.011>
- Zhang, C. Q., Si, G., Duan, Y., Lyu, Y., Keatley, D. A., & Chan, D. K. C. (2016). The effects of mindfulness training on beginners' skill acquisition in dart throwing: A randomized controlled trial. *Psychology of Sport and Exercise*, 22, 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2015.09.005>
- Zhang, J., Liu, W., Schnitzler, V., Tancret, F., & Bouler, J. M. (2014). Calcium phosphate cements for bone substitution: Chemistry, handling and mechanical properties. *Acta Biomaterialia*, 10(3), 1035–1049. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.11.001>
- Zhang, W., Chai, H., & Diao, G. (2019). Highly porous cyclodextrin functionalized nanofibrous

membrane by acid etching. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 582(January), 123907. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.123907>

Zucuni, C. P., Dapieve, K. S., Rippe, M. P., Pereira, G. K. R., Bottino, M. C., & Valandro, L. F. (2019). Influence of finishing/polishing on the fatigue strength, surface topography, and roughness of an yttrium-stabilized tetragonal zirconia polycrystals subjected to grinding. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 93(January), 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.02.013>