

Aumento óseo en tibia de conejo utilizando membranas de cr-co fotofuncionalizadas con luz UVC

Decco, Oscar; Zuchuat, Jérica I.; Boteri, Julián

AUTORES: Laboratorio de Bioimplantes, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta 11, km 10, (3100) Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/iydu1nwji>

CONTACTO: oscar.decco@uner.edu.ar

Resumen

La fotofuncionalización de materiales de implantes con radiación ultravioleta (UV) ha sido objeto de diferentes estudios en las dos últimas décadas, pero se han centrado principalmente en el titanio. Aunque su uso en otros materiales metálicos como la aleación de CoCrMo no se ha explorado en detalle, estudios previos realizados in vitro en discos de CoCrMo han mostrado buenos resultados en términos de bioactividad y los hallazgos de cristales similares a apatita en las superficies irradiadas con UV. Metodología: Se fotofuncionalizaron domos de CoCrMo con radiación UV de 254 nm en sus caras internas durante 24 horas; se implantaron en tibia de conejo y permanecieron durante tres, cuatro y seis semanas. El potencial para inducir la formación de hueso debajo de las membranas en forma de cúpula se evaluó mediante análisis morfométrico y por densidad ósea, y los resultados se compararon con los obtenidos bajo domos no tratados de control. Resultados: Se observaron valores de densidad más altos para domos irradiados a las tres semanas, mientras que se obtuvieron mayores volúmenes bajo domos fotofuncionalizados durante períodos más largos (cuatro y seis semanas). Histológicamente, el tejido óseo se formó por osificación endocondral en todos los casos. Se observaron diferencias en la arquitectura y tamaño de las trabéculas y en el número de osteoblastos entre las muestras irradiadas y no irradiadas. Conclusión: La radiación UV de 254 nm generó una fracción de volumen óseo mayor en comparación con la encontrada en ausencia de radiación UVC e indujo un aumento de densidad en las primeras etapas de curación, lo que condujo a una mejor calidad ósea inicial y una mejor osteointegración.

Palabras clave: obturadores Cr-Co; microtornillos; aumento óseo; atrofia maxilar; UVC fotofuncionalización

Abstract

The photofunctionalization of implant materials with ultraviolet radiation (UV) has been subject of different studies in the last two decades, but they have focused mainly on titanium. Although its use in other metallic materials such as CoCrMo alloy has not been explored in detail, previous studies performed in vitro on CoCrMo discs have showed good results in terms of bioactivity and the finding of apatite-like crystals at the UV-irradiated surfaces. Methodology: CoCrMo domes were photofunctionalized with UV radiation of 254 nm on their internal faces during 24 hours; they were implanted in rabbit tibia and remained for three, four, and six weeks. The potential to induce bone formation beneath the dome-shaped membranes was evaluated through morphometric analysis and by bone density, and the results were compared with those obtained under control untreated domes. Results: Higher density values were observed for irradiated domes at three weeks, while higher volumes were obtained under photofunctionalized domes for longer periods (four and six weeks). Histologically, woven bone was formed by endochondral ossification in all cases; differences in the architecture and size of the trabeculae and in the number of osteoblasts were noted between irradiated and non-irradiated samples. Conclusion: The UV radiation of 254 nm generated a larger bone volume fraction compared to that found in the absence of UVC radiation, and induced an increase of density in the early stages of healing, leading to a better initial bone quality and improved osseointegration.

Keywords: UVC photofunctionalization; CoCrMo domes; bone regeneration; bone repair

Introducción

Una gran variedad de situaciones clínicas, tales como traumatismos, enfermedades óseas u hormonales pueden ocasionar pérdida y/o resorción ósea. Esta disminución, ya sea en volumen como en calidad, puede provocar problemas estéticos y funcionales, dependiendo de la ubicación del defecto y la función del hueso involucrado, afectando de forma directa las actividades e incrementando la morbilidad del paciente.

Durante los últimos años se han logrado notables progresos en el desarrollo de técnicas ortopédicas (como por ejemplo, distracción osteogénica, aumento óseo empleando rhBMP-2 y terapias génicas, entre otras) y un mayor número de procedimientos quirúrgicos para favorecer la reconstrucción ósea [1]. Aunque estas técnicas han transformado la cirugía reconstructiva, mejorando significativamente los resultados clínicos, actualmente presentan algunas limitaciones, como la escasez de materiales disponibles, dado que generalmente se emplea hueso autólogo como material *gold standard* contra el cual se comparan los demás métodos [3]. El hueso autólogo combina todas las propiedades deseadas en un material de injerto, proporcionando un andamio para el crecimiento interno de las células osteoprogenitoras (osteoconductividad); promoviendo la proliferación de las células madre y su diferenciación en células osteogénicas (osteoinductividad) y manteniendo las células viables que pueden formar nuevo tejido óseo (osteogenicidad) [3,4]. Sin embargo, la disponibilidad volumétrica de hueso autólogo de un paciente es limitada, requiriendo un procedimiento quirúrgico adicional para recolectarlo, presentando además la desventaja de aumentar significativamente la morbilidad del sitio donante, aumentando el riesgo de experimentar dolor crónico o disestesia en el sitio de extracción del material [5].

Los recientes avances en la ingeniería de tejidos del hueso han otorgado a los cirujanos nuevas opciones para restaurar la forma y función del tejido involucrado [4]. La investigación y el empleo de diferentes técnicas como la impresión 3D, recubrimientos mediante *sputtering* y *electro-spinning* para el desarrollo de biomateriales reabsorbibles y no reabsorbibles en combinación con factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), elementos o sustancias que actúen como *carriers* y células osteoprogenitoras, permitieron alcanzar una acción controlada en el sitio a reparar, y una degradación

química y reabsorción reguladas en el medio ambiente del huésped, para ser reemplazado en última instancia por la regeneración de los tejidos. Estas nuevas técnicas intentan superar los obstáculos encontrados por los modelos anteriores, y se contemplan como un enfoque prometedor, buscando predecir y brindar procesos de regeneración y reparación de tejidos de forma rápida y accesible.

Los biomateriales metálicos implantables, son aquellos materiales no vivos, utilizados en un entorno médico y concebidos para interactuar con sistemas biológicos [6]. Como característica primordial, el material debe ser biocompatible, lo que significa que su presencia dentro de los tejidos biológicos no provoca respuestas bioquímicas perjudiciales ni para dichos tejidos, ni para el buen desempeño de las funciones sustitutorias o de reparación [6]. Como característica básica adicional, se debe mencionar la resistencia a la corrosión, ya que si los materiales metálicos son oxidados por el fluido corporal, se provocan reacciones de toxicidad y alergia *in vivo*, llevando a la liberación de iones metálicos por un periodo prolongado, y a la combinación de estos con biomoléculas, como proteínas y enzimas [7]. Por ello, se ha estudiado intensamente el comportamiento, análisis y mejoras de las propiedades de los materiales implantables con el fin de favorecer su interacción con el medio biológico, sus características biomecánicas en función de las cargas aplicadas, dependiendo de la estructura reemplazada, como así también su comportamiento en un organismo vivo.

En el área de la implantología, el estudio del diseño de los implantes dentales y demás dispositivos implantables, así como los tratamientos de superficies y/o los distintos recubrimientos para otorgar propiedades fisicoquímicas adecuadas para lograr una respuesta biológica deseada, continúan siendo objeto de investigación. En particular, materiales metálicos como el titanio y la aleación de Cr-Co-Mo han sido algunos de los más estudiados [8-11].

La aleación de Cr-Co-Mo (ASTM F75) ha sido una de las primeras aleaciones en base a cobalto empleadas como biomaterial, obteniendo popularidad y empleándose de forma generalizada en una amplia variedad de aplicaciones biomédicas, como materiales de implantes ortopédicos, especialmente en reemplazos totales de articulación y en odontología [12, 13]. Esta aleación demuestra altos niveles de biocompatibilidad y posee excelentes propiedades, incluyendo resistencia a la picadura, al desgaste, a la abrasión y corrosión por grieta, así como una elevada resistencia a la fatiga, maleabilidad y ductilidad [14, 15], aunque existe evidencia de reacciones de toxicidad por la liberación iones en aquellas aplicaciones que incluyen la fricción de diferentes elementos prostéticos entre sí [16, 17]. En estudios anteriores [20, 21], realizados por este grupo de investigación, se demostró que las membranas de Cr-Co-Mo proporcionan un espacio adecuado para permitir el crecimiento óseo, y que la combinación de estas tanto con sangre entera como con plasma rico en plaquetas como factores promotores del crecimiento revela buenos resultados tanto en altura y volumen como en calidad ósea. Adicionalmente, se ha observado que la implantación de la membrana propiamente dicha, sin el agregado de factores o células, posiblemente haya promovido y, tal vez, originado la proliferación, diferenciación y adhesión celular, resultando en un aumento óseo consecuente, de forma similar a lo demostrado por Mustafa *et al.* (2001) [22] y Jayaraman *et al.* (2004) [23] para el titanio.

Las características de la superficie del material, composición y porosidad, son algunas de las propiedades que pueden modificarse para mejorar la forma en que el material implantado se relacionará con el tejido huésped y responderá en el ambiente biológico [22].

Las características del biomaterial, el tiempo y el medio de almacenamiento del mismo, influyen en su respuesta con el ambiente biológico. El envejecimiento es el fenómeno por el cual una superficie metálica se contamina con impurezas orgánicas, principalmente hidrocarburos, captados del ambiente (atmósfera, agua u otras soluciones con las que entre en contacto), y que provocan el aumento de la hidrofobia de la superficie. Se ha demostrado que la presencia de esta clase de impurezas disminuye la afinidad entre el agua o la sangre y el material, resultando en una probable menor interacción entre fases [23]. Dicha contaminación es proporcional al tiempo y es mayor cuanto menos protegido se encuen-

tre el material del ambiente [24-26]. Aita et al. (2009) [28] han propuesto un método para su eliminación mediante irradiación con luz ultravioleta previo procedimiento quirúrgico para su implantación.

La fotofuncionalización con luz ultravioleta es una tecnología emergente en el ámbito biomédico. De acuerdo a lo expresado por Ogawa (2014) [29], en el titanio se producen una serie de alteraciones fisicoquímicas que mejoran la respuesta biológica en una serie de estudios *in vitro*, demostrando una mejora considerable en la fijación, retención, y la producción de consecuentes cascadas funcionales de células osteogénicas derivadas de animales y humanos, con la superficie del material luego de su irradiación con UV [28, 29]. Del mismo modo, estudios *in vivo* encontraron que la morfogénesis ósea inducida alrededor de los implantes tratados con luz UV conducen a una mejora en la unión del tejido óseo al implante [26, 30].

Este tratamiento ha demostrado ser simple, eficaz y aplicable a la totalidad de las topografías superficiales comunes en el ámbito de la implantología [25, 26, 30]. La fotofuncionalización se ha investigado principalmente en el titanio; sin embargo, recientemente se han realizado trabajos sobre otros materiales como aleaciones en base a Cr-Co [31, 32] y zirconia [33].

Recientemente, el Laboratorio de Bioimplantes ha estudiado *in vitro* la fotofuncionalización de la aleación de Cr-Co-Mo con luz UVA y UVC, encontrando buenos resultados tanto en sus propiedades de humectación como en la deposición de cristales de Ca y P luego del cultivo en líquido simulador de tejido biológico (SBF), para las muestras irradiadas con UVC (254 nm) a partir de las tres horas. Por todo lo anteriormente mencionado, y a partir de los resultados obtenidos en el PID 6159, se propone estudiar el comportamiento *in vivo* de las membranas de Cr-Co-Mo normalizada por ASTM F75 y evaluar los resultados hallados luego de la fotofuncionalización con luz UVC durante un período de 24 horas e inmediata implantación luego de su irradiación, con el objetivo de evaluar los beneficios de este nuevo tratamiento superficial sobre los aumentos óseos como nueva alternativa para terapias de ingeniería de tejidos, en comparación con membranas de las mismas propiedades sin irradiar.

Se emplea este tiempo de irradiación en base a los resultados del proyecto anterior, ya que se observó que tiempos de irradiación mayores a 12 horas resultaban en superficies superhidrofílicas.

1. Metodología para alcanzar los objetivos

1.1. Materiales

- Animales: 9 conejos macho adultos de la raza Nueva Zelanda de entre 2.5 y 3.0 Kg.
- 18 membranas de Cr-Co-Mo (ASTM F75) de 8 mm x 4 mm x 1,2 mm.
- 18 microtornillos de Vitalio®.
- Anestesia general mediante inyección intramuscular de Ketamina50 (Holliday-Scott S.A, Industria Argentina), dosis: 2,5ml.; Xilacina (de uso veterinario- Industria Argentina) al 2%, dosis: 1ml.
- Anestesia local mediante inyección intramuscular de Carticaína (Totalcaina Forte®, Laboratorios Bernabó. Industria Argentina), dosis: 1,8ml.
- Radiovisógrafo digital Digora®.
- Suturas de hilo no reabsorbible 3.0.
- Jeringas de 1 ml y 5 ml con agujas de 21 y 25 G.
- Lámpara de irradiación con fuente de luz de 254 nm.
- Cámara fotográfica.
- Software ImageJ, NIH, Bethesda, ML, USA.
- Software Minitab®, 2016.

1.2. Método

Se emplearán técnicas de modelado mediante software para la realización del negativo de las mem-

branas y el posterior prototipado de dicho modelo, que será utilizado a continuación como molde para la fabricación de las membranas según las dimensiones especificadas en el apartado 1.1. Luego, las membranas se fabricarán mediante la técnica de colado y serán sometidas a un tratamiento de granallado, que se ejecutará mediante el bombardeo de partículas de óxido de aluminio (Al₂O₃) de entre 350 y 500 micras de espesor. Se separará a los conejos en tres grupos de tres ejemplares. En cada uno de los grupos de experimentación, en las patas derechas se colocarán membranas irradiadas con luz UVC (las dimensiones se definieron tomando como base los resultados obtenidos en el PID anterior), previa realización de microperforaciones; en las extremidades izquierdas se realizarán microperforaciones y se colocarán membranas sin irradiar, las cuales funcionarán como control. Las microperforaciones se realizan para aprovechar las características de superhidrofilia otorgada por el tratamiento, lo cual aumenta la afinidad de la superficie por la sangre, influyendo y agilizando los procesos de formación de nuevo hueso. Cada uno de los grupos será tratado de la siguiente manera:

- Grupo 1: Los animales de experimentación serán implantados en su tibia derecha con una membrana irradiada con luz UVC durante 24 horas. La tibia izquierda será implantada con una membrana sin irradiar. Se realizarán microperforaciones en ambos casos. Los animales serán sacrificados a los 20 días.
- Grupo 2: Control. Los animales de experimentación serán implantados en su tibia derecha con una membrana irradiada con luz UVC durante 24 horas. La tibia izquierda será implantada con una membrana sin irradiar. Se realizarán microperforaciones en ambos casos. Los animales serán sacrificados a los 30 días.
- Grupo 3: Los animales de experimentación serán implantados en su tibia derecha con una membrana irradiada con luz UVC durante 24 horas. La tibia izquierda será implantada con una membrana sin irradiar. Se realizarán microperforaciones en ambos casos. Los animales serán sacrificados a los 60 días.

En base a la bibliografía existente y a los resultados del proyecto anterior, las membranas serán irradiadas hasta el instante previo a la colocación. Se retirarán de la cámara de irradiación y se implantarán inmediatamente para evitar su contaminación superficial, considerando que serán colocadas dentro de un organismo vivo.

Los animales serán sacrificados a los 20, 30 y 60 días posteriores a la cirugía. Se seccionará la zona de la tibia donde se encuentra la membrana, para posteriormente realizar los estudios pertinentes y elaborar resultados. Finalmente se discutirán los mismos y se expondrán conclusiones.

Todos los procedimientos se realizarán según un protocolo establecido por el laboratorio. La documentación se hará según procedimientos previamente fijados, mediante fotografías y notas, tanto en formato digital como en papel.

1.2.1. Procedimiento quirúrgico

Se seccionará el borde mesial de la metáfisis proximal. Se rasurará la zona quirúrgica y se lavará con yodopovidona. Se cubrirá el animal con ropa de quirófano estéril, con perforaciones para las patas traseras. La superficie ósea se expondrá mediante una incisión en la piel y disección subperiosteal. Los animales serán implantados con membranas en ambas extremidades, de acuerdo a lo descrito para cada grupo en la sección 1.2.

Se registrarán los distintos pasos quirúrgicos mediante fotografías; se realizarán placas radiográficas antes de la cirugía y al finalizar la misma.

1.2.2. Estudios macroscópicos durante la fase experimental

Durante el período de cautiverio de los animales se observará el estado clínico de los mismos diaria-

mente durante la primera semana luego de práctica quirúrgica y, luego de este período, la frecuencia de observación será una vez por semana. Ingerirán alimento balanceado (de mantenimiento) para conejos.

1.2.3. Estudios macroscópicos, morfométricos y densitométricos luego del sacrificio

Se retirarán los obturadores. Se observarán las muestras óseas macroscópicamente. Se tomarán datos morfológicos y se hará el estudio morfométrico mediante la utilización del software ImageJ. Eventualmente se podrá realizar un estudio tomográfico para determinar los volúmenes de aumento.

Se empleará un dispositivo de radiografía digital dental (Digora®) para la obtención de distintas proyecciones de ambas tibias de los conejos, y su software asociado para el procesamiento inicial de las imágenes. Mediante el software de acceso libre ImageJ se medirán las densidades de los sitios de interés, en función de los valores de escala de grises y en relación a los valores del hueso compacto.

1.2.4. Procesamiento de los tejidos. Exámenes histológicos. Estudios histomorfométricos

Una vez sacrificados los animales, las tibias serán seccionadas y las biopsias obtenidas se colocarán en formol al 10% para la correspondiente fijación y posterior preservación. Luego, se enviarán al anatomopatólogo especialista en tejido óseo para el análisis histológico de las muestras obtenidas.

De ser posible, luego del procesamiento de las muestras para el análisis histológico, se realizará un análisis de morfometría geométrica complementario al análisis histológico. La metodología a implementar para realizar el estudio constará de dos partes: la biometría y el estudio histomorfológico como tal, para lo cual se adquieren imágenes de cada pieza completa tomadas bajo las mismas condiciones y con un referente (regla) para poder escalar al realizar el estudio con el software correspondiente. La prueba de biometría consiste en realizar medidas de longitudes, áreas y perímetros en puntos similares de la muestra, magnitudes que serán comparadas entre ellas y/o con otras muestras. Al aplicar estadísticas simples como desviación estándar y análisis de medias se podrá detectar cambios abruptos a lo largo del hueso.

2. Resultados alcanzados. Prototipado y fabricación de membranas

Se realizó el diseño de las membranas mediante técnicas de modelado por software SolidWork®. Luego se obtuvo un prototipo de cada modelo mediante técnicas de impresión 3D, en material plástico rígido opaco blanco (Vero White Plus®), en alta calidad (con una resolución de 16 micrómetros), que luego fue utilizado como molde para la fabricación de los obturadores. Las membranas fueron fabricadas mediante colado con una aleación de Cr-Co-Mo (VITAL®), de composición Cr 28%, Mo 6%, Co 66%; posteriormente se las sometió a un tratamiento de granallado, mediante el bombardeo de partículas de óxido de aluminio (Al_2O_3) de 180 μm .

Se optó por fabricar membranas tipo elípticas con las siguientes dimensiones: diámetro mayor 8mm, diámetro menor 6mm y altura 1,2 mm, con 1 mm de espesor de borde para favorecer un mejor sellado sobre la superficie ósea (Figura 1).



Figura 1. Membranas de Cr-Co

Finalmente, las membranas fueron limpiadas en ultrasonido y esterilizadas en autoclave, junto con microtornillos para su fijación (Figura 1).

3. Cirugía de implantación

Las cirugías de implantación se realizaron de acuerdo a la siguiente descripción:

- Grupo 1: 18/05/2018.
- Grupo 2: 02/10/2018.
- Grupo 3: 05/10/2018.

En todos los grupos, el procedimiento realizado fue el mismo: los animales de experimentación fueron anestesiados intramuscularmente con Ketamina 50 (Holliday-Scott S.A®, Buenos Aires, Industria Argentina), mediante la inyección de una dosis de 20 mg/kg. Además, se les suministró 5 mg/kg de Xilacina 100 (Richmond, Vet Pharma®, Buenos Aires, Industria Argentina) como miorelajante y 1 mg/kg de Midazolam (Richmond, Vet Pharma®, Buenos Aires, Industria Argentina) como sedante. Se administró 1,5 ml de Carticaína L-adrenalina (Totalcaina Forte®, Laboratorios Bernabó. Industria Argentina) como anestesia local, en cada extremidad.

Se rasuraron ambas extremidades para despejar el sitio quirúrgico y se colocó solución de yodopovidona, para mantener la asepsia.

El procedimiento quirúrgico se inicia con una incisión en la piel a nivel del borde medial de la metafisis proximal y la separación de los músculos mediante la técnica del colgajo, para exponer finalmente el hueso tibial (Figura 2a). Se realizó una microperforación con una fresa de 1 mm de diámetro para fijar la membrana al hueso mediante un microtornillo de vitalio, procurando que el obturador apoye en todo su perímetro sobre el hueso.

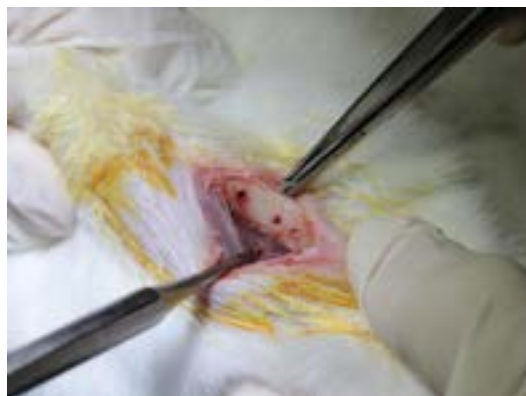


Figura 2a. Exposición de tibia de conejo

Aproximadamente a la altura del centro de la membrana, se realizaron dos microperforaciones con la misma fresa (Figura 2b) para garantizar que la superficie de la membrana entre en contacto con la sangre del animal, aprovechando la superhidrofilia de las membranas irradiadas con luz UV. En la extremidad opuesta se realizó el mismo procedimiento para comparar los resultados bajo condiciones análogas, de forma de modificar solamente el tratamiento superficial (UV) sobre las membranas.

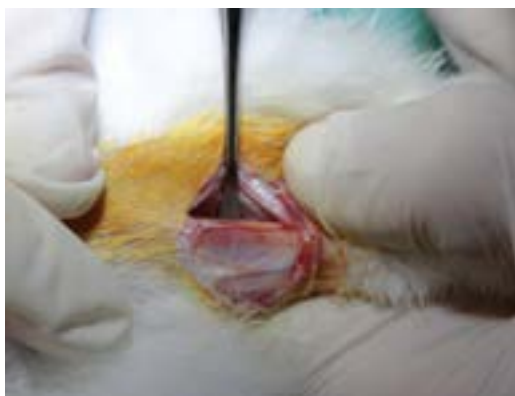


Figura 2b. Colocación de la membrana de Cr-Co

El protocolo de colocación de membranas seguido fue el siguiente: en la tibia derecha de cada animal, se implantó una membrana de Cr-Co sin irradiar (Figura 3a), mientras que en la extremidad izquierda y a través del mismo procedimiento se implantó una membrana irradiada con luz UV durante 24 horas (Figura 3b).



Figura 3a. Membranas en periodo de irradiación



Figura 3b. Membranas en periodo de irradiación

Finalmente, el colgajo fue reposicionado y cerrado mediante sutura con Nylon 3,0 (Ethilon®, Dilbeek, Bélgica) (Figura 4). Se administraron antibióticos en spray al sitio lesionado (dermomicina, Allignani Hnos.-LAIKA).



Figura 4. Sutura quirúrgica.

Tanto la región quirúrgica como el estado general de los conejos fueron supervisados diariamente durante la semana posterior a la intervención, y una vez a la semana durante el resto del estudio, sin presentar complicaciones mayores. Luego de dos semanas y una vez cerrada la herida, las suturas fueron retiradas.

Sacrificio de animales. Estudios macroscópicos

Los animales fueron sacrificados a los 20, 30 y 45 días con una sobredosis de pentobarbital sódico (IV Dolethals; Vetoquinol, Lure, Santa Ana, Alderney, Francia).

Se realizaron controles radiográficos digitales y macroscópicos luego del sacrificio. Las extremidades fueron almacenadas en frascos plásticos individuales, cubiertas por una solución de formaldehído al 10% para fijación y posterior análisis.



5a.



5b.

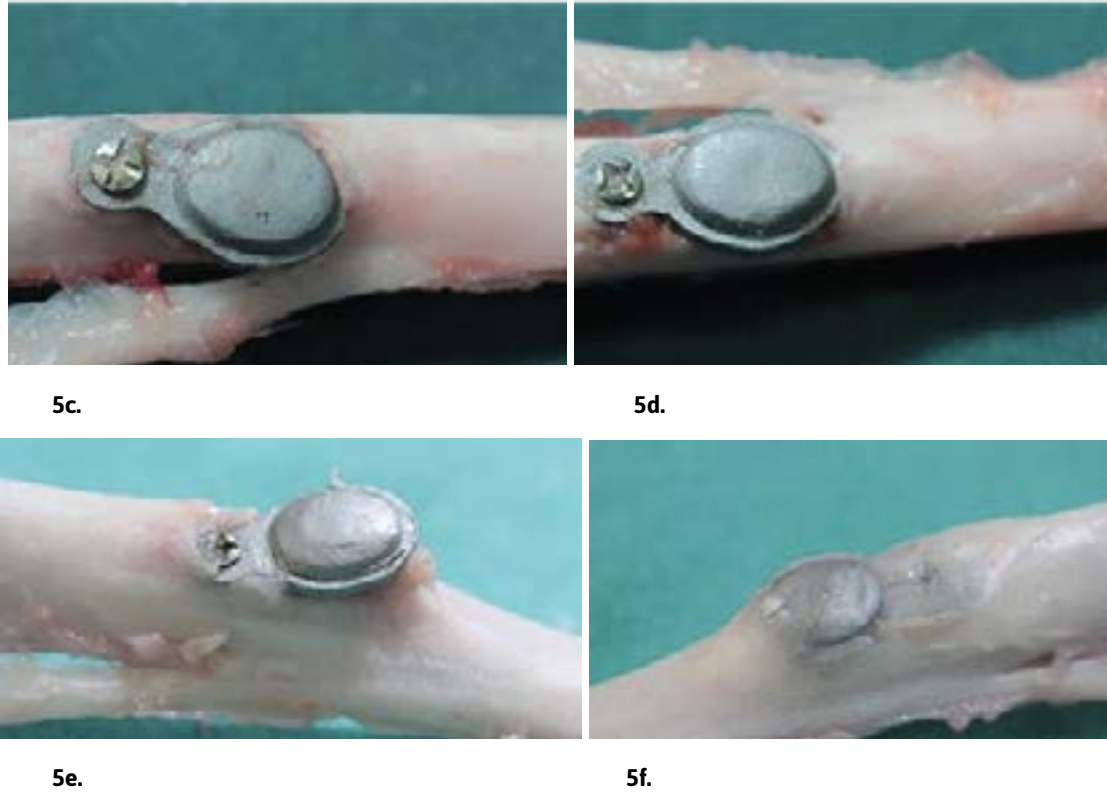


Figura 5. Sacrificio de los animales. Imágenes de extremidades derechas (a, c y e) e izquierdas (b, d y f) extraídas.





6e.

6f.

Figura 6. Sacrificio de los animales.

Luego del sacrificio se realizaron radiografías digitales de las secciones de hueso de interés, mediante un equipo de RX digital odontológico (Digora Optime, Soredex, Tuusula, Finland), a partir de las cuales se comparó el grado de mineralización del hueso neoformado debajo de la membrana, en relación al hueso cortical maduro de la tibia de cada uno de los animales de experimentación. Para cuantificar esta relación se utilizó el software ImageJ (NIH, Bethesda, ML, USA), y se obtuvo la media del nivel de gris de la ROI (región de interés) de cada aumento obtenido (Figura 7).

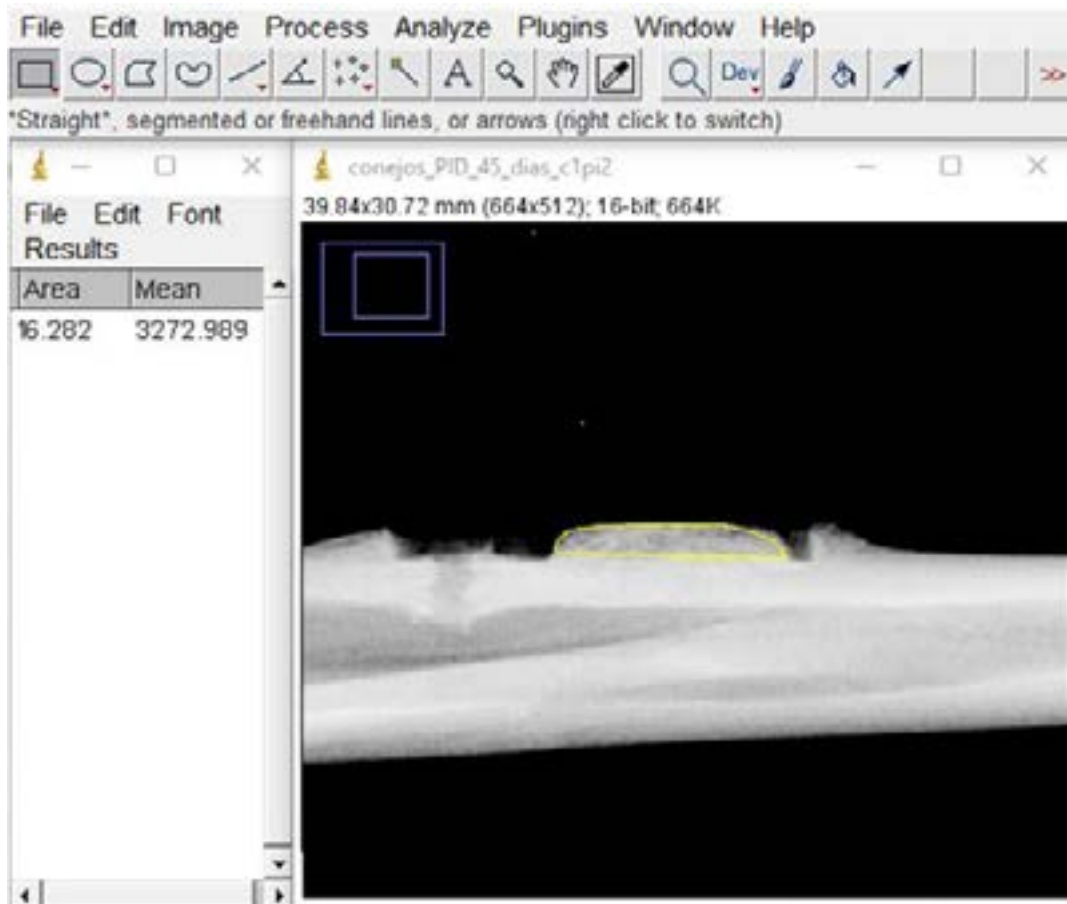


Figura 7. Software ImageJ NIH, Bethesda, ML, USA

Se obtuvo la relación entre los valores del hueso nuevo y maduro, normalizados respecto al área de medición, de acuerdo a la ecuación 1.

Finalmente, se calcularon los estadísticos descriptivos para cada grupo respecto al tratamiento (Tabla 1).

Grupo	Tibia	C1	C2	C3	Media±SD
20	Ni UVC	0,64	0,41	0,70	0,58±0,15
30	NI UVC	0,49	0,72	0,62	0,61±0,11
45	Ni UVC	0,87	0,86	0,88	0.60±0,20

Tabla 1. Grado de mineralización del hueso neoformado en cada tratamiento. NI: no irradiado, UVC: irradiado.

Debido a que los volúmenes del hueso formado no fueron uniformes, y se dificultó su cuantificación a partir de las imágenes radiográficas, se realizaron tomografías computarizadas para registrar esta variable mediante un tomógrafo médico convencional (Philips Brilliance® de 64 canales, 120 KV, 285 mA, 1mm de espesor de corte). Adicionalmente, se emplearon dichas imágenes para cuantificar la densidad media de los aumentos (Figura 8).

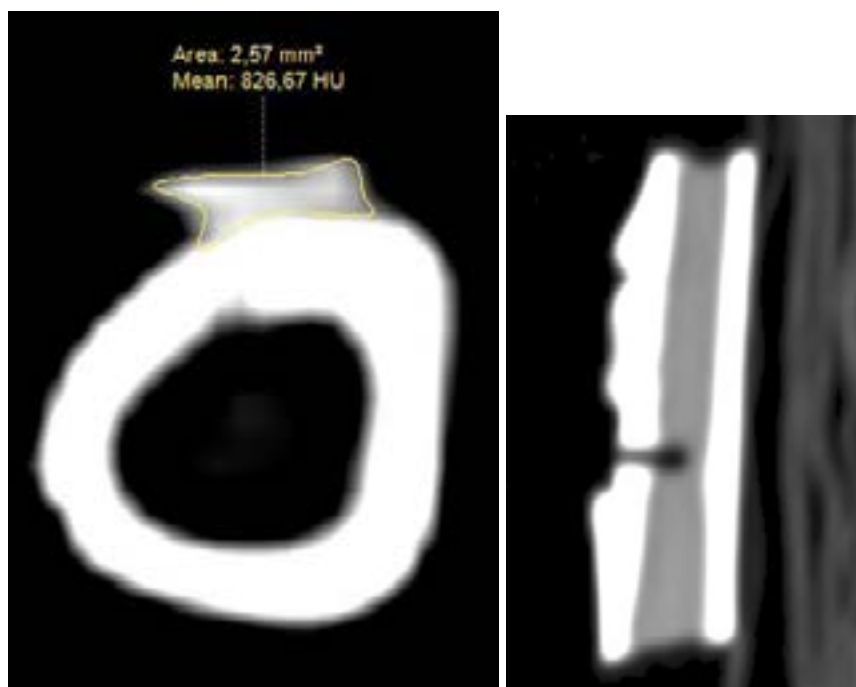


Figura 8. Cortes tomográficos.

4. Histología

El examen de las secciones histológicas mostró que en todos los casos el hueso tejido se formó por osificación endocondral. La sección que pasa al nivel del eje central del hueso nuevo mostró un crecimiento óseo centrípeto desde las paredes internas de las cúpulas. Además, el hueso nuevo creció desde la superficie cortical hasta la superficie interna del domo. El perfil de crecimiento óseo a lo largo de las secciones indicadas en la Figura 4 mostró la presencia de tejido óseo compacto en las regiones de con-

tacto con hueso preexistente, con osteocitos normales. Se observó tejido inmaduro creciendo cerca de la superficie interna del domo, y en algunos casos se observó la existencia de áreas fibrocartilaginosas.

A las tres semanas se observó la presencia de una capa fibrocartilaginosa en la parte superior del hueso recién formado para los controles; inmediatamente debajo de este tejido, se encontraron trabéculas interconectadas de hueso tejido con remodelado activo (se observó que los osteoblastos eran discontinuos y dispuestos irregularmente alrededor de las trabéculas), como puede verse en la Figura 9a. En los domos irradiados con UV, se observaron osteoclastos más grandes que en los controles y se formó el hueso tejido.

50% de células óseas (Figura 9b) en comparación con los controles, que tienen solo el 3% de células.

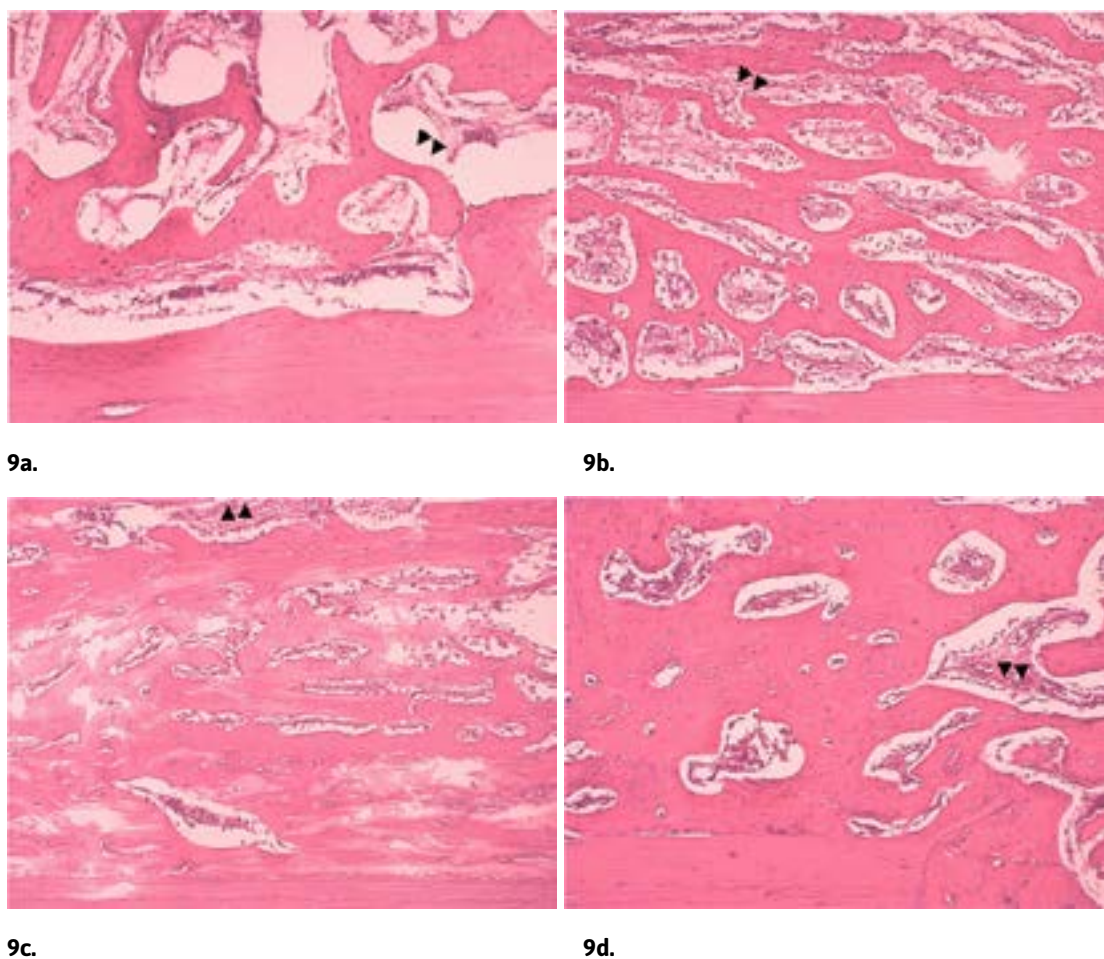


Figura 9.

Por otro lado, a la cuarta semana posquirúrgica, los cortes histológicos revelaron la presencia de tejido fibrocartilaginoso en las muestras no irradiadas, mientras que en las irradiadas la capa fue más fina. En ambos casos, se observaron grandes áreas de trabéculas interconectadas debajo del tejido fibrocartilaginoso. Mostraron estructura regular y número normal de osteocitos, aunque hubo diferencias en la naturaleza del tejido: las muestras de control tenían un mayor porcentaje de tejido conectivo laxo (Figura 9c) mientras que en las muestras fotofuncionalizadas se encontró un hueso joven compacto (Figura

9d) con mayor cantidad de osteoblastos que en el control. No se observaron osteoclastos ni evidencia de remodelado óseo en ningún caso.

Finalmente, a las seis semanas, las muestras de control presentaron un recubrimiento en forma de capa de tejido fibrocartilaginoso, mientras que en el grupo irradiado no se observó y solo se observó la presencia de hueso tejido con trabéculas gruesas e interconectadas. En las muestras fotofuncionalizadas había una gran cantidad de osteocitos alrededor de tejido conectivo denso asociado con vasos sanguíneos y osteoblastos dispuestos en empalizadas alrededor de las trabéculas (flechas negras en la Figura 9a). En la muestra de control se observaron trabéculas más delgadas de diferentes tamaños y formas; sin embargo, estaban interconectados y con gran cantidad de osteocitos, como en las muestras tratadas (Figura 9b). No se observaron osteoclastos ni evidencia de remodelado óseo en ningún caso.

5. Discusión

La fotofuncionalización ultravioleta (UV) se ha estudiado ampliamente *in vitro* e *in vivo* en la última década como modificación de la superficie de materiales metálicos implantables [36-38]. Se ha encontrado que este fenómeno está asociado con la eliminación fotoquímica y fotocatalítica de hidrocarburos de las superficies metálicas y se ha sugerido como un método eficaz para mejorar la osteoconductividad para mejorar la osteointegración [39, 40]. El tratamiento ha demostrado ser eficaz en la formación y regeneración ósea en el tratamiento de defectos óseos, pero se ha utilizado principalmente en odontología [41-43]. Recientemente, Tominaga et al. (2019) [44] insertaron instrumentación de titanio con y sin fotofuncionalización UVC en los espacios intervertebrales de pacientes sometidos a fusión lumbar, y evaluaron los cambios en la densidad ósea a lo largo del tiempo a partir de imágenes de TC adquiridas uno, dos, tres, seis y doce meses después de cirugía; sus resultados no mostraron diferencias en la densidad ósea entre los instrumentos irradiados y no irradiados. Por el contrario, en nuestro estudio encontramos densidades más altas debajo de los domos irradiados en comparación con los controles a las tres semanas después de la cirugía, lo que demuestra que la irradiación de los domos con luz UV a 254 nm estimula la actividad osteogénica de los osteoblastos en las primeras etapas de crecimiento. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados por Aita et al. (2009) [28] para el titanio en su estudio realizado en ratas. Además, los resultados observados en el trabajo de Tominaga podrían deberse a un error inherente al método de medición, ya que el titanio refleja gran parte de la radiación que incide sobre la superficie del metal, provocando así artefactos en las imágenes de TC [45]. Además, notamos una relación directa entre los datos de densidad obtenidos por tomografía computarizada y el grado medio de mineralización obtenido por radiografía; por tanto, la evaluación preliminar de las radiografías podría ser una herramienta alternativa válida en las primeras etapas de la formación o regeneración ósea. En este contexto, los resultados de las mediciones de densidad y mineralización de hueso nuevo bajo los domos irradiados a las tres semanas podrían responder a las características ya descritas: significa que la fotofuncionalización de implantes de titanio con luz UV mejora la diferenciación osteogénica en etapas tempranas de formación ósea, acelerando el proceso de osteointegración [46]. Sin embargo, con el tiempo, las densidades fueron comparables a las de los controles después de cuatro semanas, como se ha demostrado en estudios previos [47-49], lo que sugiere que la fotofuncionalización de la aleación CoCrMo promueve la osteointegración durante las primeras etapas del crecimiento, pero no en las etapas posteriores, logrando una mejora en la segunda estabilidad.

Debido a la falta de homogeneidad de los volúmenes óseos dentro de las cúpulas y las limitaciones en el análisis digital de radiografías para cuantificar estos valores, técnicamente no representan magnitudes comparables; por este motivo, la cuantificación se realizó a partir de las imágenes de TC. Aunque los resultados no alcanzaron significación estadística, mostraron una tendencia sostenida de grandes volúmenes de hueso nuevo debajo de las cúpulas fotofuncionalizadas y fue similar a la encontrada por

Yamauchi *et al.* (2017) [40], Hirota *et al.* (2014) [49] y Yamazaki *et al.* (2015) [50] para diferentes diseños de implantes de titanio.

A las seis semanas, el tejido óseo nuevo aumentó en cantidad y llenó casi todo el espacio bajo la membrana irradiada (como se puede ver en la Figura 9c), entrando en contacto con la pared interna, situación que no se observó en las membranas de control. Significaría una mejora en la unión e integración directa entre el hueso y la superficie del implante, favoreciendo la osteogénesis de contacto que podría ser la causa de una mayor formación de hueso alrededor del implante, con sangre como mediador, de la misma forma demostrada por Gao *et al.* (2013) [51], Yamazaki *et al.* (2015) [50] y Liu *et al.* (2018) [52] en varias superficies de rugosidad de titanio. Aita y col. (2009) [28] en un estudio *in vitro* sobre discos de titanio mostró que la disminución de contaminantes de carbono en las superficies estaba directamente asociada con un aumento en la adhesión de los osteoblastos sobre ellos, promovida por la adsorción de proteínas en las superficies fotofuncionalizadas. Estimamos que en nuestro estudio ocurre un comportamiento similar para la aleación CoCrMo, ya que Att *et al.* (2009) [27] y, más recientemente, Decco *et al.* (2017) [34] reportaron los efectos de la luz ultravioleta de 254 nm en discos de CoCrMo y encontraron variaciones sutiles en la composición química de la superficie para diferentes tiempos de exposición, que se traducen en una reducción del contenido de carbono en la superficie y consecuente aumento de la hidrofiliya. La mayoría de los estudios no utilizan análisis histomorfométrico para determinar la arquitectura del hueso recién formado que nos permitiría comparar nuestros resultados con los datos publicados; aunque Yamazaki *et al.* (2015) [50] colocaron implantes de titanio con o sin irradiación UVC en el fémur de conejo y encontraron tejido óseo que continuaba desde el hueso cortical existente alrededor de los implantes fotofuncionalizados y formación progresiva de hueso y acumulación celular en las regiones media y apical. Por otro lado, observaron espacios vacíos remanentes en la interfaz implante-hueso de la región cortical y un depósito óseo menor en las regiones de la superficie media y apical de los implantes no irradiados a las tres y ocho semanas, comparable a lo observado en el presente estudio a pesar de las diferencias en la morfología y la composición del material de las muestras. Liu *et al.* (2018) [52] encontraron una formación de hueso nuevo similar bajo las cúpulas de titanio con y sin irradiación UVC con patrón de crecimiento centrípeto, idéntico al observado en nuestro estudio. También observaron un aumento significativo del área de contacto entre el tejido óseo y la superficie metálica de los implantes irradiados a las dos y cuatro semanas del postoperatorio con el hueso en estrecho contacto con las paredes y creciendo sucesivamente hasta la parte superior, lo que es análogo a lo informado por nosotros para CoCrMo como material de implante, aunque la naturaleza de nuestro análisis fue cualitativa. Yamauchi *et al.* (2017) [40] para la fotofuncionalización de titanio y aleación Ti6Al4V a las dos semanas, pero no observaron diferencias significativas a las cuatro semanas, y por Park *et al.* (2013) [42] a las cuatro semanas sin diferencias a las 12 semanas para implantes de titanio anodizado con y sin irradiación UV.

6. Conclusión

El presente estudio reveló el efecto de fotofuncionalización de la aleación CoCrMo con rugosidad superficial. La radiación UV de 254 nm generó una fracción de volumen óseo mayor en comparación con la encontrada en ausencia de radiación UVC. La fotofuncionalización indujo un aumento de densidad en las primeras etapas de la cicatrización, conduciendo a una mejor calidad ósea inicial y obteniendo así una estabilidad secundaria temprana en términos de osteointegración.

Aunque no encontramos diferencias estadísticas en las variables entre tratamiento y controles, puede atribuirse al pequeño número de muestras utilizadas para nuestro análisis; además, las pruebas no paramétricas tienen un poder relativamente menor para probar hipótesis. Se necesita investigación adicional en este campo para obtener evidencia más precisa del efecto del tratamiento de fotofuncionalización en la aleación de CoCrMo durante las primeras etapas del hueso nuevo (máximo 3 semanas).

Finalmente, esta tecnología puede contribuir a una disminución de la morbilidad con un tiempo de curación más corto. Las presentes observaciones son de especial interés, ya que indican la posibilidad de que mediante el uso de este tipo de domos pueda ser una gran opción para el tratamiento de la regeneración ósea guiada y la ingeniería tisular para la rehabilitación de pacientes con defectos óseos graves o enfermedades metabólicas óseas.

Bibliografía

- [1] Henkel, J., Woodruff, M. A., Epari, D. R., Steck, R., Glatt, V., Dickinson, I. C., Hutmacher, D. W. (2013). Bone regeneration based on tissue engineering conceptions—a 21st century perspective. *Bone research*, 1(3), 216.
- [2] De Long, W.G. Jr., Einhorn, T.A., Koval, K., McKee, M., Smith, W., Sanders, R., Watson, T. (2007). Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am.*, 89, 649-658.
- [3] Landro, M.E., Francalaccia, V., Douglas Price, A.L. (2010). Medicina regenerativa. Su aplicación en traumatología. *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.*, 75, 398–403.
- [4] Ahlmann, E., Patzakis, M., Roidis, N., Shepherd, L. y Holtom, P. (2002). Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *JBJS*, 84(5), 716-720.
- [5] Myeroff, C., Archdeacon, M. (2011). Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am.*, 93, 2227-2236.
- [6] Li, P. H. y Chu, P. K. (2016). Thin film deposition technologies and processing of biomaterials. En *Thin film coatings for biomaterials and biomedical applications*, pp. 3-28. Woodhead Publishing.
- [7] Rajzer, I., Kurowska, A., Jabłoński, A., Jatteau, S., Śliwka, M., Ziąbka, M. y Menaszek, E. (2018). Layered gelatin/PLLA scaffolds fabricated by electrospinning and 3D printing-for nasal cartilages and subchondral bone reconstruction. *Materials & Design*, 155, 297-306.
- [8] Dalton, P. D., Muerza-Cascante, M. L. y Hutmacher, D. W. (2015). Design and fabrication of scaffolds via melt electrospinning for applications in tissue engineering. RSC Polymer Chemistry Series, 100-120. *Electrospinning: Principles, practice and possibilities: Royal Society of Chemistry*.
- [9] Chen, Q. y Thouas, G. A. (2015). Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 87, 1-57.
- [10] Jacobs, J. J., Gilbert, J. L. y Urban, R. M. (1998). Current concepts review-corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*, 80(2), 268-82.
- [11] Larsson Wexell, C., Thomsen, P., Aronsson, B. O., Tengvall, P., Rodahl, M., Lausmaa, J., ... y Ericson, L. E. (2013). Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to implants with different surface characteristics. *International journal of biomaterials*, 2013.
- [12] Saghiri, M. A., Asatourian, A., Garcia-Godoy, F. y Sheibani, N. (2016). The role of angiogenesis in implant dentistry part I: Review of titanium alloys, surface characteristics and treatments. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 21(4), e514.
- [13] Mengucci, P., Barucca, G., Gatto, A., Bassoli, E., Denti, L., Fiori, F., ... y Czyrska-Filemonowicz, A. (2016). Effects of thermal treatments on microstructure and mechanical properties of a Co–Cr–Mo–W biomedical alloy produced by laser sintering. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 60, 106-117.
- [14] Chenakin, S. P., Filatova, V. S., Makeeva, I. N. y Vasylyev, M. A. (2017). Ultrasonic impact treatment of CoCrMo alloy: Surface composition and properties. *Applied Surface Science*, 408, 11-20.
- [15] Ren, F., Zhu, W. y Chu, K. (2016). Fabrication, tribological and corrosion behaviors of ultra-fine grained Co–28Cr–6Mo alloy for biomedical applications. *Journal of the mechanical behavior of biomedical*

- materials*, 60, 139-147.
- [16] Carr, B.C., Goswami, T. (2009). Knee implants-Review of models and biomechanics. *Mater Design*, 30, 398-413.
- [17] Katti, K. S. (2004). Biomaterials in total joint replacement. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 39(3), 133-142.
- [18] Sánchez-De Jesús, F., Bolarín-Miró, A.M., Torres-Villaseñor, C.A., Cortés-Escobedo, C.A., Betancourt-Cantera, J.A. (2010). Mechanical alloying of biocompatible Co-28Cr-6Mo alloy. *J Mater Sci Mater Med*, 21, 2021-2026.
- [19] Grgązka-Dahlke, M, Dąbrowski, JR, Dąbrowski, B. (2008). Modification of mechanical properties of sintered implant materials on the base of Co-Cr-Mo alloy. *J Mater Process Tech*, 204, 199-205.
- [20] Decco, O., Cura, A., Beltrán, V., Lezcano, F., Engelke, W. (2015). Bone augmentation in rabbit tibia using microfixed cobalt-chromium membranes with whole blood, tricalcium phosphate and bone marrow cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8, 135-144.
- [21] Decco, O. A., Beltrán, V., Zuchuat, J. I., Cura, A. C., Lezcano, M. F. y Engelke, W. (2015). Bone Augmentation in Rabbit Tibia Using Microfixed Cobalt-Chromium Membranes with Whole Blood and Platelet-Rich Plasma. *Materials*, 8(8), 4843-4856.
- [22] Mustafa, K., Wroblewski, J., Lopez, B. S., Wennerberg, A., Hulthenby, K. y Arvidson, K. (2001). Determining optimal surface roughness of TiO₂ blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone. *Clinical oral implants research*, 12(5), 515-525.
- [23] Jayaraman, M., Meyer, U., Bühner, M., Joos, U. y Wiesmann, H. P. (2004). Influence of titanium surfaces on attachment of osteoblast-like cells in vitro. *Biomaterials*, 25(4), 625-631.
- [24] Bauer, S., Schmuki, P., von der Mark, K. y Park, J. (2013). Engineering biocompatible implant surfaces: Part I: Materials and surfaces. *Progress in Materials Science*, 58(3), 261-326.
- [25] Al Qahtani, M. S., Wu, Y., Spintzyk, S., Krieg, P., Killinger, A., Schweizer, E., ... y Rupp, F. (2015). UV-A and UV-C light induced hydrophilization of dental implants. *Dental Materials*, 31(8), e157-e167.
- [26] Shen, J. W., Chen, Y., Yang, G. L., Wang, X. X., He, F. M. y Wang, H. M. (2015). Effects of storage medium and UV photofunctionalization on time-related changes of titanium surface characteristics and biocompatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*.
- [27] Att, W., Hori, N., Takeuchi, M., Ouyang, J., Yang, Y., Anpo, M. y Ogawa, T. (2009). Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: an implication of biological aging of implant materials. *Biomaterials*, 30(29), 5352-5363.
- [28] Aita, H., Hori, N., Takeuchi, M., Suzuki, T., Yamada, M., Anpo, M. y Ogawa, T. (2009). The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials*, 30(6), 1015-1025.
- [29] Ogawa, T. (2014). Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29(1).
- [30] Aita, H., Att, W., Ueno, T., Yamada M., Hori, N., Iwasa, F., Tsukimura, N. y Ogawa, T. (2009). Ultraviolet light-mediated photofunctionalization of titanium to promote human mesenchymal stem cell migration, attachment, proliferation and differentiation. *Acta Biomater*, 5, 3247-3257.
- [31] Hori, N., Ueno, T., Suzuki, T., Yamada, M., Att, W., Okada, S., Ohno, A., Aita, H., Kimoto, K. y Ogawa, T. (2010). Ultraviolet light treatment for the restoration of age-related degradation of titanium bioactivity. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 25, 49-62.
- [32] Ueno, T., Yamada, M., Suzuki, T., Minamikawa, H., Sato, N., Hori, N., ... y Ogawa, T. (2010). Enhancement of bone-titanium integration profile with UV-photofunctionalized titanium in a gap healing model. *Biomaterials*, 31(7), 1546-1557.
- [33] Att, W., Hori, N., Iwasa, F., Yamada, M., Ueno, T. y Ogawa, T. (2009). The effect of UV-photofunctionalization on the time-related bioactivity of titanium and chromium-cobalt alloys. *Biomaterials*, 30(26), 4268-4276.

- [34] Decco, O., Zuchuat, J. y Farkas, N. (2017). Improvement of Cr-Co-Mo Membrane Surface Used as Barrier for Bone Regeneration through UV Photofunctionalization: An In Vitro Study. *Materials*, 10(7), 825.
- [35] Tuna, T., Wein, M., Swain, M., Fischer, J. y Att, W. (2015). Influence of ultraviolet photofunctionalization on the surface characteristics of zirconia-based dental implant materials. *Dental Materials*, 31(2), e14-e24.
- [36] Henningsen, A., Smeets, R., Hartjen, P., Heinrich, O., Heuberger, R., Heiland, M., Precht, C. y Cacaci, C. (2018). Photofunctionalization and non-thermal plasma activation of titanium surfaces. *Clin Oral Invest*, 22, 1045-1054. doi 10.1007/s00784-017-2186-z.
- [37] Soltanzadeh, P., Ghassemi, A., Ishijima, M., Tanaka, M., Park, W., Iwasaki, C., Hirota, M. y Ogawa, T. (2017). Success rate and strength of osseointegration of immediately loaded UV-photofunctionalized implants in a rat model. *J Prosthet Dent.*, 118(3), 357-362. doi 10.1016/j.prosdent.2016.11.008.
- [38] Areid, N., Kangasniemi, I., Söderling, S. y Närhi, T. O. (2018). Ultraviolet photofunctionalization of nanostructured titanium surfaces enhances thrombogenicity and platelet response. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 29(5), 1-12. doi 10.1007/s10856-018-6067-z.
- [39] Lee, J.B., Jo, Y.H., Choi, J.Y., Seol, Y.J., Lee, Y.M., Ku, Y., Rhyu, Y.C. y Yeo, I.S. (2019). The Effect of Ultraviolet Photofunctionalization on a Titanium Dental Implant with Machined Surface: An In Vitro and In Vivo Study. *Materials*, 12, 2078, 1-14. doi 10.3390/ma12132078.
- [40] Yamauchi, R., Itabashi, T., Wada, K., Tanaka, T., Kumagai, G. y Ishibashi, Y. (2017). Photofunctionalised Ti6Al4V implants enhance early phase osseointegration. *Bone Joint Res*, 6, 331-336. doi 10.1302/2046-3758.65.BJR-2016-0221.R1
- [41] Hirakawa, Y., Jimbo, R., Shibata, Y., Watanabe, I., Wennerberg, A. y Sawase, T. (2013). Accelerated bone formation on photo-induced hydrophilic titanium implants: an experimental study in the dog mandible. *Clinical oral implants research*, 24, 139-144.
- [42] Park, K. H., Koak, J. Y., Kim, S. K., Han, C. H. y Heo, S. J. (2013). The effect of ultraviolet-C irradiation via a bactericidal ultraviolet sterilizer on an anodized titanium implant: a study in rabbits. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1).
- [43] Suzuki, S., Kobayashi, H. y Ogawa, T. (2013). Implant stability change and osseointegration speed of immediately loaded photofunctionalized implants. *Implant dentistry*, 22(5), 481-490.
- [44] Tominaga, H., Matsuyama, K., Morimoto, Y., Yamamoto, T., Komiya, S. y Ishidou, Y. (2019). The effect of ultraviolet photofunctionalization of titanium instrumentation in lumbar fusion: a non-randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 20(1), 292. doi 10.1186/s12891-019-2672-3
- [45] Kocasarac, H. D., Ustaoglu, G., Bayrak, S., Katkar, R., Geha, H., Deahl II, S. T., ... y Noujeim, M. (2019). Evaluation of artifacts generated by titanium, zirconium, and titanium-zirconium alloy dental implants on MRI, CT, and CBCT images: A phantom study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 127(6), 535-544.
- [46] Yadav, A., Yadav, R., Gupta, A., Baranwal, A., Bhatnagar, A. y Singh, V. (2017). Effect of ultraviolet irradiation on the osseointegration of a titanium alloy with bone. *Contemporary clinical dentistry*, 8(4), 571.
- [47] Chandran, S., Shenoy, S. J., Nair, R. P., Varma, H. K. y John, A. (2018). Strontium Hydroxyapatite scaffolds engineered with stem cells aid osteointegration and osteogenesis in osteoporotic sheep model. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 163, 346-354.
- [48] Ragamouni, S., Kumar, J. M., Mushahary, D., Nemani, H., y Pande, G. (2013). Histological analysis of cells and matrix mineralization of new bone tissue induced in rabbit femur bones by Mg-Zr based biodegradable implants. *Acta histochemica*, 115(7), 748-756.
- [49] Hirota, M., Ikeda, T., Tabuchi, M., Iwai, T., Tohnai, I. y Ogawa, T. (2014). Effect of ultraviolet-mediated photofunctionalization for bone formation around medical titanium mesh. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(9), 1691-1702.

- [50] Yamazaki, M., Yamada, M., Ishizaki, K. y Sakurai, K. (2015). Ultraviolet-C irradiation to titanium implants increases peri-implant bone formation without impeding mineralization in a rabbit femur model. *Acta Odontol. Scand.*, 73(4), 302-311. doi 10.3109/00016357.2014.956332.
- [51] Gao, Y., Liu, Y., Zhou, L., Guo, Z., Rong, M., Liu, X., ... y Ding, X. (2013). The effects of different wavelength UV photofunctionalization on micro-arc oxidized titanium. *PLoS One*, 8(7), e68086.
- [52] Liu, W., Du, B., Zhou, L., Wang, Q. y Wu, J. (2018). Ultraviolet functionalization improved bone integration on titanium surfaces by fluorescent analysis in rabbits calvarium. *J Oral Implantol*, 45(2), 107-115. doi 10.1563/aaid-joi-D-17-00009.

Publicaciones, acciones de transferencia, otros indicadores de producción y demás logros

PUBLICACIONES

Con referato

- 2021 Zuchuat, J.; Manzano, A.; Decco, O. Preliminary in vivo study of the CoCrMo alloy: influence on the reduction of bone fragility in osteoporotic rabbits. *Acta Biomaterialia*. En proceso de evaluación - ID AB-21-1222.
- 2021 Cura, A.C; Zuchuat, J.; Tribbia, Teresita; Taravini, Irene; Decco, O. Sandblasted, Acid Etched and UV Irradiated Titanium Surface for Dental Implants: in vitro and in vivo Analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. En proceso de evaluación - ID CID-21-149
- 2020 Zuchuat, J.; Cura, A.; Manzano, A.; Decco, O. CoCrMo Alloy as biomaterial for Bone Reconstruction in Oral and Maxillofacial Surgery: A scoping review. *Journal of Oral Research*, 2020; 9(4), 336-349.
- 2020 Zuchuat, J.; Maldonado, Y.; Botteri, J.; Decco, O. In vivo effect of UV-photofunctionalization of Co-CrMo in processes of guided bone regeneration and tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2020.
- 2019 Zuchuat, J.; Manzano, A.; Decco, O. Image-based analysis of trabecular bone in osteoporotic rabbits: correlation of morphological features and bone mineral density profile. *Biomedical Physics & Engineering Express* 2019, 6(1), 015005.

PREMIOS Y DISTINCIONES

- Mejor Trabajo Final o su equivalente para completar una carrera de grado. Otorgado por el Instituto Sábado al alumno Nicolás Farkas

PRESENTACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

- 2019 XXVII Jornadas de Jóvenes Investigadores de la Asociación de Universidades del Grupo Montevideo – AUGM, realizadas de 23 a 25 de octubre de 2019, en la Universidad Federal de São Carlos - UFSCar, Brasil, como Estudiante de grado, presentando el trabajo “Fotofuncionalización UVC de membranas de Cr-Co-Mo utilizadas para la regeneración y aumento de hueso”.

CURSOS DICTADOS COMO CONSECUENCIA DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA

- Colaboración en el dictado del curso “Biomateriales y Biocompatibilidad”. Facultad de Ingeniería-UNER 2020

TÍTULO DE POSGRADO OBTENIDO

- Cura, Andrea Cecilia - Doctorado en Ingeniería con mención en bioingeniería 07/10/2020
Zuchuat, Jéssica Itatí - Doctorado en Ingeniería con mención en bioingeniería 03/03/2021

PID 6178

Denominación del Proyecto

Denominación del Proyecto: Aumento Óseo en Tibia de Conejo Utilizando Membranas de Cr-Co Fotofuncionalizadas con Luz UVC

Director

Decco, Oscar Alfredo

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

oscar.decco@uner.edu.ar y/o odecco@bioimplantes.com.ar

Cátedra, área o disciplina científica:

Laboratorio de Bioimplantes

Integrantes del proyecto

Docente: ZUCHUAT, Jéssica Itatí. Alumno: FARKAS, Nicolás. Colaborador: CURA, Andrea Cecilia
Becario: BOTTERI, Julián Gerardo

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

01/02/2018 y 23/06/2021

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 331/21 (15/12/2021)