

Trabajo de Fin de Grado

Ingeniería en Tecnologías Industriales

Prótesis de titanio bioactivos y antibacterianos: técnicas de fabricación, tratamientos superficiales y comportamiento mecánico

MEMORIA

Autor: Judit Moncayola Asensio
Director: Elisa Rupérez de Gracia
Convocatoria: Junio 2020



Escola Tècnica Superior
d'Enginyeria Industrial de Barcelona



Resumen

El presente trabajo se basa en la descripción de una serie de fundamentos teóricos necesarios para profundizar en los distintos aspectos característicos y representativos de los implantes y prótesis porosas de titanio y sus aleaciones, centrándose en investigaciones que se están llevando a cabo para conseguir solucionar los problemas que actualmente se presentan.

Los implantes metálicos, en muchos casos, no solo deben evitar el rechazo a corto plazo y la infección, sino que también deben proporcionar biocompatibilidad a largo plazo y evitar limitaciones en los materiales. Por lo tanto, además de la compatibilidad biológica (es decir, la bioactividad, la no toxicidad o el comportamiento antibacteriano), la compatibilidad mecánica es vital para la implantación a largo plazo y para evitar el aflojamiento de la prótesis producido por el uso de materiales con módulo de elasticidad superior al del hueso.

Es por ese motivo por el que, pese a introducir otros materiales también usados para la fabricación de prótesis o implantes, el proyecto se basa básicamente en el titanio y sus aleaciones ya que son los materiales más usados debido a las propiedades capaces de ofrecer una vez obtenidos y tratados.

Para conseguir los implantes con la porosidad necesaria para hacer disminuir el módulo de elasticidad del material, se estudian dos de las técnicas de obtención que proporcionan mejores resultados, el Space Holder y la fabricación aditiva. En la gran mayoría de los casos, posteriormente a la obtención de la estructura porosa, se hacen distintos tratamientos superficiales, entre los que destacan los recubrimientos, para aumentar la compatibilidad biológica.

Por otro lado, dependiendo del material escogido, de su estructura superficial, del diseño y del proceso de fabricación, se obtendrán valores distintos en cuanto a las propiedades mecánicas de los implantes y estos tendrán distintos comportamientos en cuanto a la resistencia a fatiga.

Por lo tanto, un implante o prótesis ideal debe estar fabricado con un material que tenga un módulo similar al del hueso, una excelente resistencia a la fatiga, a la corrosión y al desgaste, una buena capacidad de unión ósea, que presente un buen comportamiento antibacteriano y no provoque ningún tipo de toxicidad en el paciente.

Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es conocer las diferentes estrategias que se están llevando a cabo actualmente para reducir la tasa de fallos de los implantes metálicos y estudiar distintos aspectos que confieran a los implantes y prótesis del mercado actual, los requisitos básicos para su correcta funcionalidad en pacientes. Para conseguir esa meta, se han marcado objetivos más concretos que se irán desarrollando durante el proyecto:

- Conocer la estructura y propiedades del hueso para entender cómo deben ser y como se deben comportar los implantes que los van a sustituir.
- Evaluar los materiales que se usan actualmente para la fabricación de implantes.
- Estudiar las estrategias que se están llevando a cabo con tal de obtener una estructura y comportamiento mecánico similar a la del hueso para evitar el apantallamiento de carga y aflojamiento de las prótesis metálicas.
- Conocer y diferenciar las distintas técnicas de fabricación de los implantes y prótesis de titanio.
- Entender los mecanismos que existen para unir el hueso y el implante o prótesis una vez está colocado en el paciente.
- Analizar las diferentes modificaciones superficiales que se proponen para mejorar la bioactividad y la resistencia a la corrosión.
- Conocer los nuevos recubrimientos que se están desarrollando para reducir la tasa de fallo causado por las infecciones.
- Hacer una recopilación de artículos para poder conocer distintos aspectos que hacen variar la resistencia a fatiga de los implantes o prótesis.

Sumario

SUMARIO	5
1. GLOSARIO	8
2. PREFACIO	9
2.1. Origen del proyecto	9
2.2. Motivación	9
2.3. Alcance del proyecto	9
3. CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	10
3.1. Problemas y desafíos actuales	10
3.2. Estructura y propiedades del hueso	12
4. CAPÍTULO II. BIOMATERIALES METÁLICOS USADOS PARA IMPLANTES	16
4.1. TITANIO Y SUS ALEACIONES	16
4.1.1. Resistencia a la corrosión	17
4.1.2. Propiedades mecánicas	17
4.1.3. Aplicaciones médicas de aleaciones de titanio	19
4.1.4. Empresas dedicadas a fabricación y distribución de implantes de titanio	22
4.2. ACEROS INOXIDABLES	23
4.2.1. Resistencia a la corrosión	24
4.2.2. Propiedades mecánicas	25
4.2.3. Aplicaciones médicas de aceros inoxidables	26
4.2.4. Problemas y desafíos actuales	27
4.3. ALEACIONES BASE COBALTO	28
4.3.1. Resistencia a la corrosión	28
4.3.2. Propiedades mecánicas	28
4.3.3. Aplicaciones médicas de aleaciones a base de cobalto	28
4.3.4. Problemas y desafíos actuales	29
4.4. ALEACIONES DE MAGNESIO	29
4.4.1. Resistencia a la corrosión	30
4.4.2. Propiedades mecánicas	31
4.4.3. Aplicaciones médicas de aleaciones de magnesio	31
4.4.4. Problemas y desafíos actuales	32
4.5. ALEACIONES DE NiTi	32
4.5.1. Propiedades mecánicas	32
4.5.2. Aplicaciones médicas de aleaciones de NiTi	32

4.5.3.	Problemas y desafíos actuales	33
4.6.	TANTALIO	33
4.6.1.	Resistencia a la corrosión	33
4.6.2.	Aplicaciones médicas del tantalio	34
4.6.3.	Problemas y desafíos actuales	35
5.	CAPÍTULO III: TÉCNICAS PARA OBTENER ESTRUCTURAS POROSAS METÁLICAS DE TITANIO	36
5.1.	SPACE HOLDER.....	36
5.1.1.	Obtención de estructuras porosas de titanio	41
5.2.	FABRICACIÓN ADITIVA O “3D PRINTING”	43
5.2.1.	Ejemplos de implantes porosos fabricados en 3D	45
5.2.1.1.	Modelos craneales	45
5.2.1.2.	Implantes espinales.....	45
5.2.1.3.	Artroplastia total de cadera.....	45
5.2.1.4.	Artroplastia total de rodilla	46
5.2.2.	Problemática actual	48
5.2.3.	Ventajas e inconvenientes de ambas técnicas	49
6.	CAPÍTULO IV: MECANISMOS DE UNIÓN ÓSEA	51
7.	CAPÍTULO V. MODIFICACIONES SUPERFICIALES Y RECUBRIMIENTOS	54
7.1.	TRATAMIENTOS PARA FAVORECER LA BIOACTIVIDAD	54
7.1.1.	Tratamiento termoquímico de kokubo.....	54
7.1.1.1.	Ataque con NaOH y posterior tratamiento térmico	54
7.1.1.2.	Con NaOH, CaCl ₂ y tratamientos térmicos.....	56
7.1.2.	Tratamiento con H ₂ SO ₄ , HCl y tratamientos térmicos	57
7.1.3.	Recubrimientos a base de péptidos.....	57
7.1.4.	Tratamientos con factores de crecimiento	58
7.1.5.	Recubrimientos con hidrogeles	59
7.1.6.	Recubrimientos con vidrios bioactivos	59
7.1.7.	Recubrimiento de vitrocerámica.....	60
7.1.8.	Recubrimiento con polímeros	60
7.2.	TÉCNICAS PARA MEJORAR EL COMPORTAMIENTO A LA CORROSIÓN.....	61
7.3.	TRATAMIENTOS PARA FAVORECER EL COMPORTAMIENTO ANTIBACTERIANO	62
7.3.1.	Tratamiento de Kobubo con incorporación de agente antibacteriano	62

7.3.2. Métodos de administración de fármacos basados en PLA	64
8. CAPÍTULO VI. COMPORTAMIENTO A FATIGA DE ESTRUCTURAS POROSAS DE TITANIO	67
8.1. EFECTO DEL PORCENTAJE DE POROSIDAD.....	68
8.2. EFECTO DE LA RUGOSIDAD SUPERFICIAL.....	70
8.3. EFECTO DEL GRADO DE PUREZA.....	73
8.4. TRATAMIENTO AUMENTO DUREZA SUPERFICIAL.....	76
CONCLUSIÓN	79
AGRADECIMIENTOS	81
ANEXOS	82
Selective Laser Sintering y Selective Laser Melting (SLS y SLM).....	82
Electron Beam Melting (EBM).....	84
Laser Shock Processing (LSP)	87
BIBLIOGRAFÍA	88

1. Glosario

AM	Additive Manufacturing
BCC	Body Centered Cubic
CAD	Computer-aided Design
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
EBM	Electron Beam Melting
ECM	Extracellular Matrix
HA	Hydroxyapatite
HCP	Hexagonal Close Packed
LSP	Laser Shock Processing
SEM	Scanning Electron Microscope
SLM	Selective Laser Melting
SLS	Selective Laser Sintering

2. Prefacio

2.1. Origen del proyecto

Este proyecto de fin de carrera surge tras la reorientación de otro proyecto en el que se iba a estudiar el comportamiento mecánico de prótesis porosas de titanio que la empresa AMES iba a sacar al mercado próximamente. Debido a que fue imposible realizar ese proyecto por el covid-19, se tuvo que hacer cambios en el planteamiento y, finalmente se creyó interesante realizar una investigación general sobre los implantes porosos de titanio bioactivos y antibacterianos que están actualmente en el mercado, así como de las técnicas usadas para su fabricación, los tratamientos a los que se deben someter y su comportamiento mecánico.

2.2. Motivación

La motivación de este proyecto reside en la inquietud de obtener más conocimientos sobre el ámbito de los implantes porosos que, durante los últimos años ha tenido una expansión muy significativa debido a su creciente uso. Ese uso cada vez más común se debe sobre todo al incremento en la esperanza de vida y a las intervenciones en pacientes cada vez más jóvenes.

Por eso, se considera importante profundizar en el campo de la investigación para que este proyecto de recopilación, en la medida de lo posible, pueda ser utilizado para futuros proyectos de desarrollo de implantes más optimizados para seguir mejorando la calidad de vida de los pacientes con patologías degenerativas o traumáticas.

2.3. Alcance del proyecto

Este proyecto introduce algunos de los materiales más usados en el ámbito protésico, pero durante el resto del proyecto se centra en implantes o prótesis de titanio poroso o aleaciones de titanio porosas ya que es el material que otorga mejores propiedades y más se puede llegar a asemejar al hueso. De entre todas las metodologías de obtención de estas estructuras se centra solamente en las más comúnmente conocidas y empleadas que permiten obtener estructuras porosas para favorecer la disminución del módulo de Young del titanio. Además, se estudian algunos tratamientos posteriores a la obtención de estas estructuras para la mejora de su bioactividad, resistencia a la corrosión y comportamiento antibacteriano. Finalmente, debido a que no se han podido realizar ensayos para determinar algunos aspectos que se creían interesantes incluir, se han incluido artículos y resultados de otros artículos obtenidos anteriormente por otros autores.

3. Capítulo I. Introducción

Los implantes tal y cómo se conocen actualmente, son una evolución de ideas que han ido surgiendo a lo largo del tiempo para mejorar algunos aspectos de la vida de los seres vivos. Esa evolución es larga y según se conoce, sus inicios datan en la prehistoria. El primer implante del que se tiene constancia pertenece a la época del neolítico, hace unos 9000 años. Se trata de un caso en el que se halló un trozo de falange de un dedo insertado en el alveolo del segundo premolar superior derecho de un cráneo de una mujer joven.

Desde sus inicios y siguiendo un largo camino, todo tipo de implantes se han ido perfeccionando para conseguir lo que actualmente se conoce como implantes y prótesis, en su gran mayoría hechos de materiales metálicos porosos.

3.1. Problemas y desafíos actuales

Pese a las mejoras que se han ido implementando con los años, muchos implantes hoy en día siguen presentando algunos problemas o motivos de fallo que, gracias a las nuevas investigaciones y avances en las tecnologías, se pueden ir solventando. Es por ese motivo por el que en la sociedad actual se está poniendo cada vez más de manifiesto la necesidad de obtener materiales especialmente adecuados para aplicaciones de implantes, ya que algunos de los materiales usados han mostrado una tendencia a fallar después del uso a largo plazo debido a la baja resistencia a la fatiga, su elevada rigidez (en comparación con el hueso), la baja resistencia a la corrosión y al desgaste, la falta de bioactividad y la falta de osteointegración.

Uno de los principales problemas que presentan los implantes es su vida útil. En épocas anteriores este problema era menos importante ya que principalmente se implantaban prótesis a personas de avanzada edad que en su gran mayoría, no llegaban a agotar la vida útil del implante colocado, pero desde hace años y cada vez más se está produciendo un incremento en la esperanza de vida. Según informes emitidos por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en 2018 en España las mujeres tienen una esperanza de vida al nacer de 85,9 años y los hombres de 80,5 años [11]. Con ese aumento de la esperanza de vida, algunos problemas como la osteoporosis, sobre todo en mujeres, se acentúa y las probabilidades de sufrir una fractura ósea, por ejemplo, de cadera, aumentan. Otro problema que es propenso a sufrir la población mayor es el edentulismo. Se trata de la pérdida total o parcial de piezas dentales debido a causas congénitas o adquiridas. Es por esos motivos por lo que la implantología cada vez más está jugando un papel muy importante en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y por ese motivo es necesario que los implantes cumplan todos los requisitos necesarios. Por otro lado, hoy en día, se están implantando muchas más prótesis a personas de edades mucho más tempranas debido en gran medida al aumento de accidentes de tráfico u otros accidentes. En este caso, la vida útil del implante cobra mucha más importancia ya que lo ideal es no tener que hacer muchas revisiones del implante ni tenerlo que reemplazar con mucha frecuencia

durante la vida del paciente.

La vida útil de cualquier implante en muchos casos está relacionada directamente con algunas propiedades mecánicas de las cuales destacan la rigidez y la resistencia a fatiga.

Si la rigidez del hueso y del implante difieren mucho, se produce un apantallamiento de cargas ("*Stress shielding*"). En ese caso, el implante soporta toda la carga y por lo tanto el hueso circundante irá perdiendo densidad hasta el punto de que se puede producir un aflojamiento de la prótesis y provocar que, con los años, el hueso se pueda llegar a separar del implante. Actualmente, los fallos por aflojamiento aséptico representan entre el 18 y el 20% de los fallos de los implantes. Por tanto, lo que interesa es diseñar prótesis que tengan un módulo de Young similar al del hueso que se va a reemplazar. Sin embargo, los biomateriales comúnmente usados hoy en día para la fabricación de prótesis presentan una rigidez notablemente superior. Es por este motivo que en los últimos años el interés por el desarrollo de estructuras porosas en la fabricación de prótesis va en aumento ya que permite disminuir la rigidez del implante hasta niveles cercanos a la del hueso.

Además, la presencia de porosidad también favorece el crecimiento del tejido óseo en el interior de la estructura mejorando la osteointegración. Lo que interesa es que a través de los poros haya un transporte del fluido fisiológico, que facilite la circulación de sangre y proteínas para que crezca el tejido óseo a través de los poros y que, de esa manera, haya una mejor unión entre el hueso y la prótesis y, por lo tanto, se reduzca el tiempo de recuperación. Para ello, es necesario que los poros no sean demasiado pequeños, es decir, que tengan un tamaño mínimo de entre 100 y 150 micras y además que estén interconectados ya que, si no, no se facilita el crecimiento o 'ingrowth' del tejido óseo ni el transporte del fluido fisiológico comentado anteriormente. Controlar el tamaño de poro es uno de los aspectos más importantes para conseguir las características mecánicas deseadas ya que al incrementar el tamaño, las propiedades mecánicas disminuyen y, por lo tanto, el implante no cumpliría las especificaciones.

Por otro lado, la resistencia a la fatiga, como ya se ha comentado antes, también es una propiedad crucial de los materiales con los que se fabrican los implantes. Los implantes están sometidos en su gran mayoría a cargas cíclicas a compresión y, por lo tanto, se deben diseñar implantes hechos de materiales que puedan soportarlas. Además, es importante resaltar que la resistencia a la fatiga se ve muy afectada por el acabado y los tratamientos superficiales de forma que, cambiando algunos de estos aspectos, también se puede mejorar.

Otro problema que presentan los implantes es la falta de bioactividad. Cuando se pone en manifiesto que algunos biomateriales con los que se fabrican implantes no son suficientemente bioactivos, se hace referencia a que no favorecen la formación de minerales óseos en su superficie. En ese caso, la bioactividad se puede mejorar realizando determinados tratamientos termoquímicos, como por ejemplo tratamientos de Kokubo o recubrimientos superficiales con tal de reforzar dicha propiedad. El objetivo de estos recubrimientos bioactivos es crear en la superficie una capa mucho más bioactiva. Igual que estos tratamientos para mejorar la bioactividad, a los implantes se les puede realizar otros

tratamientos, que se verán en el Capítulo IV, para otorgarles un comportamiento antibacteriano ya que alrededor del 20% de los fallos en los implantes son debidos a infecciones bacterianas producidas por un pequeño conjunto de especies.

Es importante también que se usen aleaciones que se consideren químicamente estables respecto a la química interna del cuerpo humano, es decir, que sean resistentes a la corrosión y que no presenten toxicidad, y, por lo tanto, no liberen iones que puedan ser causantes de reacciones inflamatorias o alérgicas en el cuerpo humano. Por ese motivo, la biocompatibilidad de cualquier implante también debe cuantificarse para disminuir el riesgo del paciente y el fallo de los implantes. Por último, se debe controlar también el desgaste del implante dentro del cuerpo humano ya que puede promover la liberación de partículas que en algunos casos pueden dar lugar a inflamaciones.

3.2. Estructura y propiedades del hueso

Para poder entender como debe ser el implante y qué propiedades mecánicas y biológicas debe cumplir, en primer lugar, se debe tener clara la estructura y composición del hueso. El hueso está compuesto por una fase mineral (50-70%), formada principalmente por hidroxiapatita (HA) con la fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y otros iones adicionales como silicio, carbonato y zinc; y una fase orgánica (10-20%) que consiste en colágeno tipo I, agua (9-20%) y otras proteínas y componentes. Las proporciones relativas de estos componentes normalmente varían con la edad, el género, las enfermedades o los tratamientos [1].

Hay que destacar que hay dos tipos de huesos. En primer lugar, los huesos corticales, que son los que se sitúan en la parte externa, representan el 80% de la masa ósea en el cuerpo humano y son duros y macizos. Huesos como el del fémur o el del cráneo contienen hueso cortical. Por otro lado, se encuentran los huesos trabeculares.

Estos, también llamados huesos esponjosos, se encuentran en el interior del tejido óseo y se caracterizan por no tener osteonas. En este tipo de hueso las láminas intersticiales se establecen de manera irregular formando placas llamadas trabéculas. Estas placas son las que caracterizan esa estructura esponjosa con huecos por los que se halla la médula ósea roja. Algunos ejemplos de huesos trabeculares se pueden encontrar en la columna vertebral, las muñecas o los omoplatos [2]. A continuación, en la Figura 1 y Figura 2 se pueden observar las estructuras corticales y trabeculares.

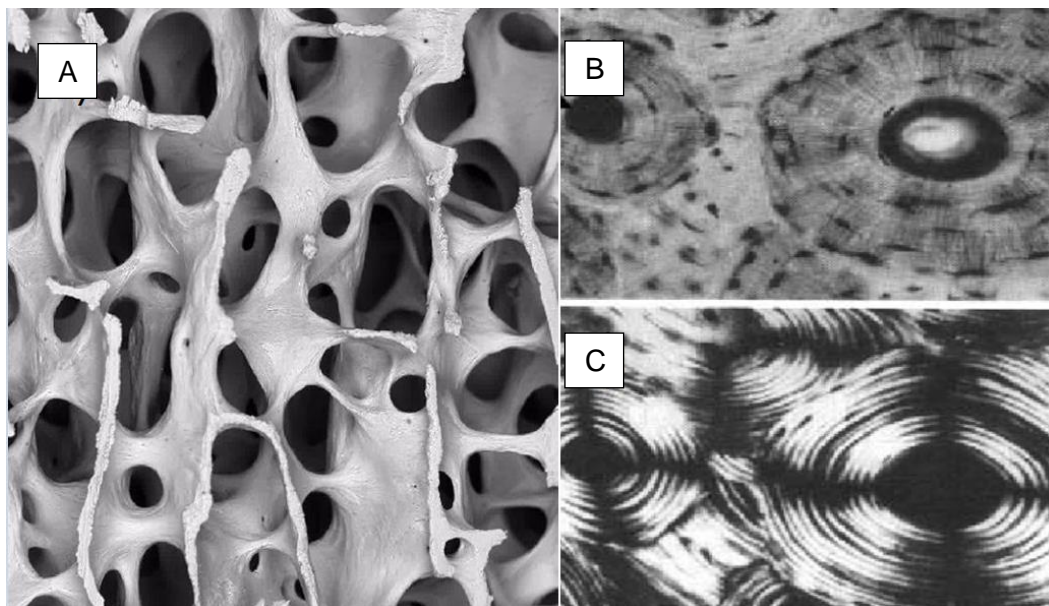


Figura 1. A) Hueso humano esponjoso visto con microscopio SEM. B) Corte histológico del hueso cortical, que muestra dos osteonas. C) Misma sección transversal que la Figura 2.b) en luz polarizada, que muestra las osteonas compuestas de numerosas láminas concéntricas [5].

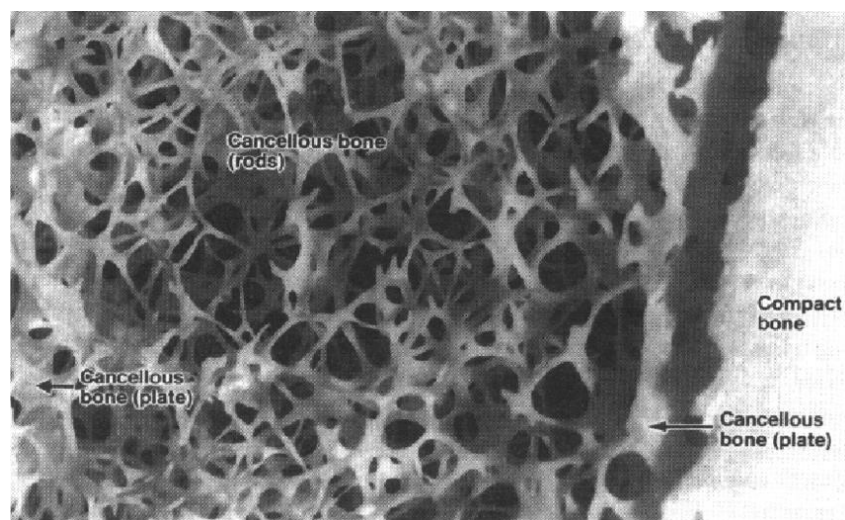


Figura 2. Fotografía de una sección de una tibia que muestra hueso trabecular (esponjoso) y cortical (compacto). [5]

Con todo esto y como es de esperar, el hueso esponjoso muestra un comportamiento mecánico diferente al del hueso cortical ya que estas propiedades mecánicas dependen en gran medida de la porosidad. En la Tabla 1 se muestra una comparativa entre porosidad y propiedades mecánicas de ambos huesos [3].

Tabla 1. Comparativa entre porosidad y algunas propiedades mecánicas de hueso cortical y trabecular [3]

	Hueso Cortical	Hueso Trabecular
Porosidad	5-13%	30-90%
Módulo de Young (GPa)	7 - 30	0,02 – 0,5
Resistencia a compresión (MPa)	130 - 230	2 - 12
Resistencia a tracción (MPa)	50 - 150	10 - 100
Resistencia a flexión (MPa)	100 - 240	
Resistencia a torsión (MPa)	65- 71	

Estas propiedades mecánicas, al igual que la composición del hueso, se pueden ver afectadas por la edad, el género, la ubicación en el cuerpo, el estado de salud o la cantidad de agua presente en el cuerpo [1]. Como se puede ver en la tabla, el hueso cortical o duro posee un módulo de elasticidad mayor, por lo que su curva de esfuerzo- deformación presentará una mayor pendiente. Esto implica que es capaz de soportar un mayor grado de carga por unidad de superficie con un bajo índice de deformación, y de ahí su gran rigidez. Sin embargo, el hueso trabecular presenta un módulo de Young menor y, por lo tanto, describe una recta de menor pendiente en la zona elástica, lo que se traduce en que la carga soportable por unidad de superficie es menor, pero con un mayor índice de deformación, lo que conlleva mayor flexibilidad [4]. En la Figura 3 se puede observar la curva de esfuerzo-deformación para ambos tipos de huesos.

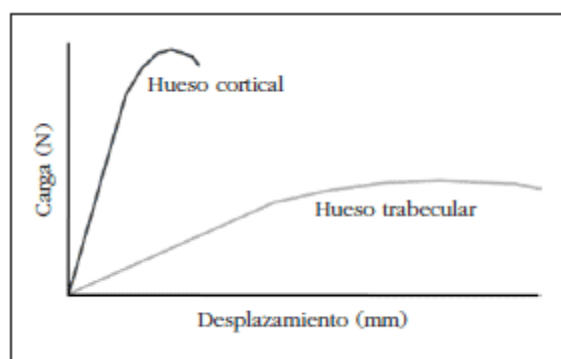


Figura 3. Curvas esfuerzo o carga – desplazamiento o deformación de los distintos huesos. [4]

El hueso compacto muestra una dependencia inversamente proporcional entre la tasa de deformación y su resistencia, siendo menos resistente cuanto mayor es la tasa de deformación y más frágil a tasas de deformación más bajas [1]. Esto se debe a su estructura jerárquica porosa, lo que evita que se produzca una rápida propagación de grietas a bajas tasas de deformación.

En cuanto a la resistencia a fatiga, como es de esperar, también existen diferencias entre ambos tipos de hueso. A continuación, en la Figura 4 se muestran los resultados de un informe en el que se usan 3 muestras de hueso de tibia de mujer de 59 años para hacer los ensayos tanto de la parte de hueso cortical como trabecular [15]. Las muestras fueron obtenidas cortando una serie de finas secciones de hueso y sometiéndolas a un proceso de fresado utilizando una fresadora especialmente diseñada con una broca en miniatura. Adicionalmente, se preparó un conjunto de muestras corticales (group 3) las cuales sólo fueron cortadas y no se sometieron al fresado para evaluar los efectos del mecanizado sobre las propiedades de fatiga.

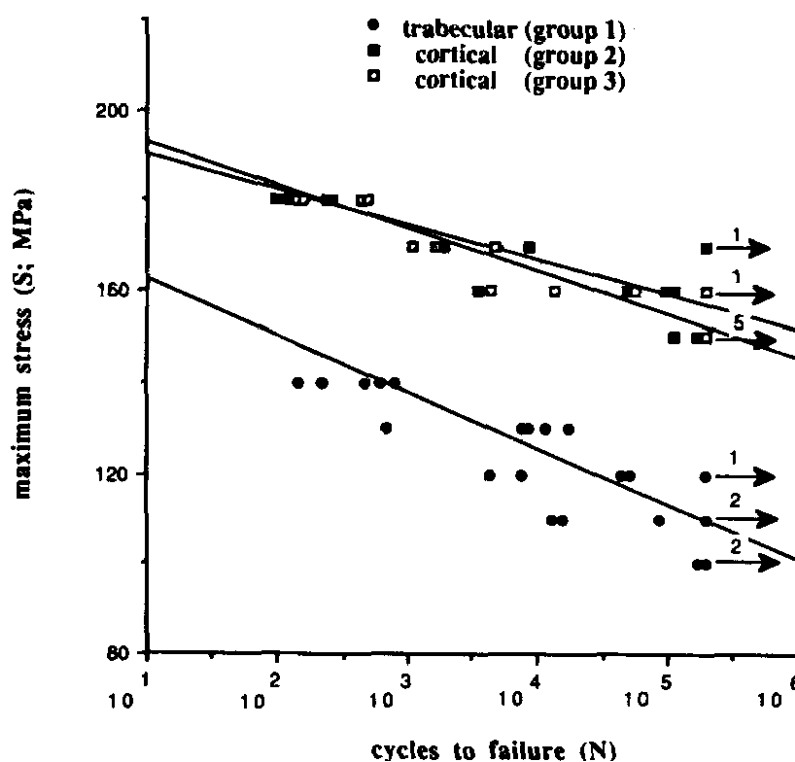


Figura 4. Curvas S-N para cada grupo de muestras [15]

A partir de estos resultados, se puede afirmar que el comportamiento a fatiga también dependerá del hueso que se vaya a tratar.

4. Capítulo II. Biomateriales metálicos usados para implantes

Un biomaterial es, según la *European Society for Biomaterials Consensus Conference II*, “un material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo” [6]. Los biomateriales se emplean tanto en medicina humana como en veterinaria y por ese motivo han de cumplir unos requisitos, entre los cuales destacan los siguientes:

- Biocompatibilidad, para no presentar respuestas inadecuadas en el medio biológico en el que se va a utilizar.
- No toxicidad, para evitar que se causen reacciones inflamatorias o alérgicas.
- Estructura químicamente estable, para evitar la corrosión del material del implante.
- Propiedades mecánicas, es decir, módulo de Young, resistencia a compresión y resistencia a fatiga lo más parecidas al tipo de hueso que se va a sustituir para alargar la vida útil del implante.

A lo largo del tiempo, los metales y sus aleaciones han desempeñado un papel muy importante como biomateriales en cirugía reconstructiva, fundamentalmente en el campo de la ortopedia, especialmente cuando es imprescindible soportar carga, como ocurre en las prótesis de cadera.

Actualmente, también se les está atribuyendo otros usos en tejidos no óseos, como por ejemplo en vasos sanguíneos [7].

Aunque algunos metales puros tienen excelentes características para ser empleados en aplicaciones ortopédicas en la mayoría de los casos se utilizan en forma de aleaciones para conseguir mejores propiedades. A continuación, se describen las principales propiedades de los biomateriales metálicos más usados entre los cuales destacan: los aceros inoxidables, las aleaciones de cobalto, titanio y magnesio, así como aleaciones con memoria de forma de níquel-titanio y aleaciones de tantalio.

4.1. TITANIO Y SUS ALEACIONES

El titanio es un metal de transición, al igual que el níquel, el hierro, el cromo o el cobalto. Es el noveno elemento más abundante de la corteza terrestre y se encuentra en gran parte de las rocas ígneas¹ o magmáticas y en las sedimentarias. Se trata de un metal ligero con una

¹ Def RAE: Dicho de una roca: Procedente de la masa en fusión existente en el interior de la Tierra.

densidad de $4,51 \frac{g}{cm^3}$. Al tener esa densidad tan baja, posee unas propiedades específicas elevadas debido a la relación entre alta resistencia mecánica y baja densidad [7], [8]. Por ese motivo y debido a su buen comportamiento frente a altas temperaturas, en la década de los años cincuenta, se potenciaron los estudios relativos a este metal y a sus aleaciones. Se consideró un material útil en los campos de la industria militar y aeroespacial y más adelante, se amplió su uso a otros campos como por ejemplo la industria química o la medicina por tratarse de un metal que presenta muy buena biocompatibilidad y excelente resistencia a la corrosión gracias a una capa de óxidos de titanio de entre 5 y 20 nm que se forma espontáneamente en la superficie al entrar en contacto con la atmósfera. De todas las aleaciones de titanio, la aleación Ti6Al4V es la más comúnmente usada en aplicaciones biomédicas [9]. Otras aleaciones que también se han desarrollado para su uso en aplicaciones biomédicas son las aleaciones Ti6Al7Nb o Ti5Al2.5Fe libres de vanadio. La aleación Ti6Al7Nb se caracteriza por tener mayor resistencia a la corrosión y biocompatibilidad en comparación con las aleaciones de Ti6Al4V. Recientemente, se han comenzado a desarrollar otras aleaciones como Ti12Mo6Zr2Fe más seguras, con mejores propiedades mecánicas y libres de aluminio, el cual ha sido relacionado en los últimos años con enfermedades degenerativas como el Alzheimer [10].

4.1.1. Resistencia a la corrosión

El titanio presenta una excelente resistencia a la corrosión en comparación con otros biomateriales, por lo tanto, se puede afirmar que estas aleaciones son buenas en términos de biocompatibilidad.

Tal y como se ha dicho anteriormente, la resistencia a corrosión del titanio está relacionada con la película de óxidos que se forman espontáneamente en la superficie y que puede regenerarse a temperaturas cercanas a la temperatura corporal si ésta se daña.

4.1.2. Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas, son la principal preocupación en el diseño de prótesis de titanio. Estas propiedades mecánicas, se ven afectadas por las composiciones de cada una de las distintas aleaciones. El titanio puro presenta una transformación alotrópica aproximadamente a los 885°C [11], pasando de tener una estructura cristalina HCP (fase α) a una estructura cristalina BCC (fase β). Por lo tanto, según su microestructura, es decir, según su composición, las aleaciones se pueden clasificar en 3 grupos:

- Aleaciones fase α : las aleaciones con estructura cristalina hexagonal o HCP son las que tienen una máxima resistencia a tracción y a la corrosión a temperaturas elevadas. Sin embargo, a temperatura ambiente los niveles de tensión son mucho más bajos y no admiten tratamiento térmico.

- Aleaciones bifásicas $\alpha - \beta$: estas aleaciones presentan una mayor resistencia mecánica que las aleaciones α y sí que admiten tratamientos térmicos, aunque son menos maleables que las aleaciones anteriores. Que admitan tratamientos térmicos es un aspecto importante ya que estos permiten mejorar las propiedades mecánicas del material. Este grupo de aleaciones de titanio son las más utilizadas (en más del 50% de las aplicaciones) porque presentan la mejor combinación de propiedades. La más importante de este grupo es la aleación Ti6Al4V.
- Aleaciones fase β : presentan una densidad superior en comparación con otras aleaciones comerciales y generalmente, tienen un módulo más bajo y, por lo tanto, más cercano al del hueso que las otras aleaciones. Es por ese motivo por el que durante los últimos años se están desarrollando nuevos estudios basados en este tipo de aleaciones a partir de elementos de aleación biocompatibles como el Nb, Ta, Zr o Mo. Algunos estudios realizados in vitro demuestran que los elementos Nb, Ta y Zr son estabilizadores de la fase β y presentan una elevada adhesión celular además de no presentar toxicidad.

En la Tabla 2 se observan algunas propiedades de cada uno de los tres grupos de aleaciones.

Tabla 2. Comparación del módulo y límite elásticos entre distintas estructuras de aleaciones de titanio.

Aleación	Estructura	Módulo elástico (GPa)	Límite elástico (MPa)
Ti CP (Grado 2)	α	100-105	276-360
Ti6Al4V	$\alpha - \beta$	110-117	800-1100
Ti6Al7Nb	$\alpha - \beta$	100-110	898-905
Ti12Mo6Zr2Fe	β	63-90	900-1150

Hasta la fecha, no se han encontrado importantes aplicaciones en implantes médicos de las aleaciones α ya que en comparación con las aleaciones $\alpha - \beta$ o β , poseen una resistencia en condiciones ambientales mucho menor.

La rigidez del titanio es sustancialmente menor que la de otros materiales de implantes metálicos convencionales, como el acero inoxidable o las aleaciones de Co-Cr. (Tabla 5). Por lo tanto, en comparación con el acero inoxidable y las aleaciones de Co-Cr, las aleaciones basadas en Ti son biomateriales excelentes para la implantación a largo plazo debido a su módulo de Young relativamente bajo y por ese motivo, en los últimos años, el uso de estas aleaciones como biomateriales está en auge. En particular, se debe remarcar

que las aleaciones de titanio β generalmente tienen un módulo más cercano al del hueso con lo cual, haciendo uso de esas aleaciones, los módulos no diferirán tanto y no se producirá apantallamiento de tensiones y consecuentemente un aflojamiento del implante [12].

Por otra parte, la resistencia a fatiga, además de estar influenciada por la microestructura, también es sensible a las condiciones superficiales del producto final. Las muestras de prueba de fatiga pueden ser o lisas o con muescas o irregularidades superficiales y los valores de resistencia a la fatiga de las aleaciones de titanio $\alpha - \beta$ y β generalmente se reducen en un 40% con las muestras con muescas.

Entre todas las aleaciones de titanio, las aleaciones de titanio β generalmente tienen una resistencia a la fatiga más baja que las aleaciones $\alpha - \beta$. Esto hace que, pese a que las aleaciones β presenten el módulo más bajo y, por lo tanto, más similar al del hueso no sean la mejor aleación para la fabricación de implantes. Con todo este estudio, se concluye que las mejores aleaciones son las aleaciones $\alpha - \beta$.

4.1.3. Aplicaciones médicas de aleaciones de titanio

El titanio comercialmente puro (CP-Ti) y la aleación Ti – 6Al – 4V son los materiales más utilizados para aplicaciones de implantes. Algunos de los ejemplos de aplicaciones biomédicas de estos materiales son los siguientes [13]:



Figura 5. Aplicaciones biomédicas de las aleaciones de titanio [13]. A) Reemplazo de articulación de rodilla. B) Implante craneoencefálico y maxilofacial. C) Tornillos para implantes dentales. D) Marcapasos. E) Tornillos y grapas cirugía espinal. F) Prótesis externa de pie de reacción dinámica. G) Sistema de placas de clavícula.

Es importante destacar que se distinguen algunas aleaciones comerciales ASTM que se diferencian entre ellas por los distintos grados de pureza del titanio.

A continuación, se muestran en la Tabla 3 los principales grados de pureza del titanio y algunas de sus propiedades mecánicas.

Tabla 3. Composición en porcentaje de cada uno de los elementos de las aleaciones de titanio en función de su grado de pureza

Aleación	Composición (%)					
	N máx	C máx	H máx	O máx	Fe máx	Ti mín
Grado 1	0,03	0,1	0,015	0,18	0,2	99,5
Grado 2	0,03	0,1	0,015	0,25	0,3	99,2
Grado 3	0,05	0,1	0,015	0,35	0,3	99,1
Grado 4	0,05	0,1	0,015	0,40	0,5	99
Ti6Al4V ELI	0,05	0,08	0,0125	0,13	0,25	
Ti6Al4V	0,05	0,1	0,0125	0,2	0,3	

Como se puede observar en la Tabla 4, las propiedades mecánicas varían en función del grado de la aleación que se use. Es por eso por lo que es importante escoger correctamente el grado de pureza necesario para cada aplicación y también controlar los procesos que pueden inducir un aumento en alguno de esos elementos, por ejemplo, usar atmosferas inertes durante el proceso de sinterización para evitar el aumento de oxígeno en las piezas, la cual cosa podría hacer aumentar el límite elástico de 170 MPa (Grado 1) hasta 480 MPa (Grado 4).

Tabla 4. Valores de las propiedades mecánicas de cada uno de los elementos de las aleaciones de titanio en función de su grado de pureza.

Aleación	σ_m	Límite elástico σ_y	ϵ (%)	Módulo (GPa)	Tipo de aleación
Grado 1	240	170	28	102,7	α
Grado 2	340	280	25	102,7	α
Grado 3	450	380	20	103,4	α
Grado 4	550	480	15	104,1	α
Ti6Al4V ELI	860-965	800-875	10-15	101-110	$\alpha + \beta$
Ti6Al4V	895-930	825-870	6-10	110-114	$\alpha + \beta$

4.1.4. Empresas dedicadas a fabricación y distribución de implantes de titanio

A continuación, se nombran algunas empresas nacionales e internacionales dedicadas sobre todo a la fabricación y distribución de implantes de titanio ortopédicos, articulares y dentales.

- AMES MEDICAL PROSTHETIC SOLUTIONS S.A. Es una empresa creada en 2018 por AMES Sintered Metallic Components que se dedica al diseño, fabricación y distribución de prótesis e implantes biomédicos para humanos o animales, así como al diseño del instrumental necesario para su colocación.
- ZIMMER y BIOMET. Son dos fabricantes líderes en dispositivos médicos que en abril de 2014 anunciaron que se unían para ofrecer innovadores dispositivos médicos ortopédicos y soluciones de reemplazo e implantología dental. Zimmer Biomet ofrece la cartera de soluciones más amplia del sector de la salud musculoesquelética, desde tratamientos de intervención precoz hasta procedimientos quirúrgicos complejos a partir de técnicas de fabricación aditiva.
- SOADCO S.L. Es una empresa dedicada a la fabricación de aparatos protésicos, ortopédicos, así como a la fabricación de instrumentos y suministros médicos y odontológicos.
- AVINENT. Es una empresa que se centra en el ámbito dental y se especializa en implantes dentales gracias a la fabricación de prótesis personalizadas (CAD CAM) que favorecen la osteointegración.
- DEPUY SYNTHES es una franquicia de empresas de ortopedia y neurocirugía. Entre sus diseños destacan los implantes intervertebrales, revestimientos porosos para copas acetabulares o implantes vertebrales porosos, todos ellos obtenidos a partir de técnicas como la fabricación aditiva o sinterización.
- ACUMED. Es una empresa que se dedica a la fabricación de todo tipo de productos orto biológicos. Entre ellos destacan prótesis o implantes de codo, pie y tobillo, muñeca de la mano, cadera y pelvis, hombros y tornillos pasadores.
- SURGIVAL del GRUPO COSÍAS. Está constituido por dos empresas especializadas en la fabricación, comercialización y distribución de implantes e instrumental quirúrgico para cirugía ortopédica y traumatología. Sus especialidades más destacadas son: articulación de cadera, articulación de rodilla, traumatología, biomateriales y cemento óseo.
- IMECO S.A. Es una Empresa Argentina especializada en la fabricación y distribución por todo el mundo de implantes, prótesis e instrumental para cirugía ortopédica.
- SURGTECH. Es un diseñador, fabricante y distribuidor con sede en EE. UU de implantes e instrumentos innovadores. Su misión es crear sistemas quirúrgicos seguros y efectivos como alternativas de bajo costo.
- B. BRAUN. Es uno de los principales proveedores y fabricantes de soluciones sanitarias en el mundo.

- ZIACOM. Inició su actividad en Madrid en el año 2004. Desde sus comienzos empezaron a producir distintos tipos de implantes. A partir del año 2005 en Italia y 2006 en España, lanzaron al mercado sistemas propios de implantes bajo la marca Osseolife Implants con la producción de implantes de hexágono externo e interno. Los implantes de ZIACOM están fabricados con titanio de grado 4, que le confiere al implante una sustancial mejora en su límite elástico y en sus propiedades mecánicas.
- LASAK. Esta empresa centra su actividad en el desarrollo, fabricación y venta de productos innovadores para el cuidado de la salud, particularmente implantes óseos y dentales y materiales de regeneración ósea. Una de sus áreas de especialización la constituyen los materiales bioactivos con base cerámica de fosfato de calcio, bases cerámicas y de vidrio y materiales de titanio con propiedades bioactivas.
- DENTSPLY SIRONA. Es uno de los mayores fabricantes del mundo de soluciones dentales profesionales. Se definen como la mayor infraestructura global en odontología, dedicada a liderar la formación y la innovación mediante soluciones comprobadas para una mejor eficiencia y mayores avances en el cuidado del paciente.
- GALIMPLANT. Es una empresa de referencia nacional e internacional en el ámbito de la implantología oral. Galimplant desarrolla una completa gama de productos con la más alta calidad asegurando su éxito a largo plazo.
- COWELLMEDI CO. Se dedica a la fabricación y comercialización de implantes dentales. Sus principales productos incluyen implantes dentales, instrumentos odontológicos y materiales de injertos óseos dentales.

4.2. ACEROS INOXIDABLES

A lo largo de la historia se ha utilizado en el cuerpo humano el hierro metálico para múltiples usos. El hierro es el biomaterial estudiado en este trabajo que presenta menos toxicidad, lo cual es un aspecto importante para la aplicación en los implantes.

Antes que nada, es importante, saber cómo se clasifican los aceros inoxidables, para saber los usos que puede tener cada uno de los grupos. En primer lugar, según la composición química se pueden clasificar en dos grupos: los de cromo y los de cromo-níquel. Si se tiene en cuenta su microestructura se pueden distinguir cuatro familias:

1. Martensíticos: son aceros inoxidables simplemente al cromo. Tienen una moderada resistencia a la corrosión y son endurecibles gracias a tratamientos térmicos.
2. Ferríticos: son esencialmente aceros con cromo, pero en ocasiones pueden contener molibdeno, silicio, aluminio, titanio y niobio que les otorgan diferentes características. Poseen una resistencia a la corrosión de moderada a buena y ésta se incrementa con el contenido de cromo y de molibdeno. A diferencia de la

familia de los aceros inoxidable martensíticos, los ferríticos no pueden ser endurecidos por tratamiento térmico.

3. Austeníticos: constituyen la familia con el mayor número de aleaciones disponibles. Los principales elementos aleantes son, además del cromo, el níquel y el manganeso y su popularidad es debida a su mejor resistencia a la corrosión en comparación con las otras familias [14].
4. Dúplex: presentan estructura bifásica formada por austenita y ferrita

Sin embargo, de entre las cuatro familias mencionadas, sólo se utilizan los aceros inoxidable austeníticos para implantes. Aun así, como se puede ver en la Tabla 5, comparado con otros biomateriales, no es la mejor opción a causa de su elevado módulo de Young en comparación con el módulo que presenta el hueso.

Por tanto, los siguientes apartados están dedicados exclusivamente a los aceros inoxidable austeníticos.

4.2.1. Resistencia a la corrosión

De los aceros inoxidable austeníticos el 316L (acero cromo-níquel y molibdeno) es uno de los que presenta mejor resistencia a corrosión [14] pero no son los más adecuados para su uso a largo plazo como materiales aptos para la fabricación de implantes [16]. Todavía se siguen usando en algunos implantes por su bajo coste, pero actualmente sus aplicaciones mayoritariamente se limitan a dispositivos temporales, como dispositivos de fijación interna o de tracción. En estas aplicaciones, dichos dispositivos se retiran después de la curación del paciente. En general, el acero inoxidable 316L muestra una biocompatibilidad relativamente buena, pero a un nivel menos satisfactorio que las aleaciones de CoCrMo y de titanio [7].

En la Figura 6 se puede observar la corrosión de un vástago femoral de acero inoxidable después de la extracción del implante.

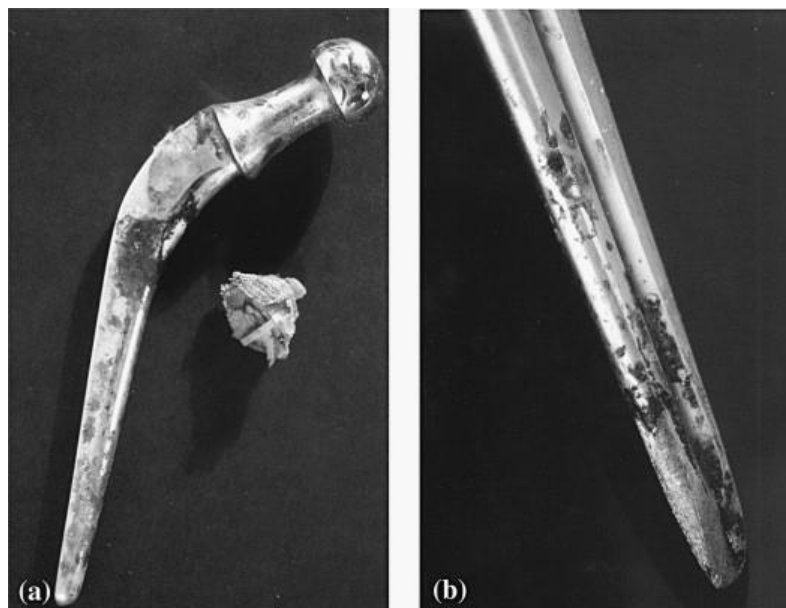


Figura 6. Corrosión de un vástago femoral de acero inoxidable después de la extracción del implante [97].

4.2.2. Propiedades mecánicas

La mayoría de las propiedades mecánicas varían tanto con la composición de la aleación como con el procesamiento. Los aceros inoxidables para implantes son aleaciones forjadas, las cuales se fabrican por forja y mecanizado.

Aunque los aceros inoxidables 316L son mucho más rígidos que el hueso, su historial de aplicación clínica ha revelado que no son seguros para ser utilizados para un dispositivo permanente en sitios de carga [7].

Un aspecto que reafirma lo dicho es que el número de informes sobre el comportamiento a fatiga de los implantes de acero inoxidable es mucho menor en comparación con los informes realizados con otros materiales, debido a que, como ya se ha comentado, el uso de aceros inoxidables se limita a dispositivos temporales debido a su baja resistencia a la corrosión al estar en contacto con fluidos corporales.

Los aceros inoxidables 316L tienen menor resistencia a fatiga y consecuentemente menor vida a fatiga en soluciones salinas que en contacto con el aire, siendo la resistencia a fatiga de entre 200–300 MPa en una solución acuosa biológica [7], relativamente más baja que la de las aleaciones de titanio (Tabla 5). Además, el inicio de la grieta por fatiga se puede ver relacionada con la presencia de irregularidades en la superficie que actúan como concentradores de tensiones. El fallo por fatiga de los implantes de acero inoxidable 316L puede prevenirse mediante un acabado superficial de calidad o un tratamiento superficial,

como la nitruración².

4.2.3. Aplicaciones médicas de aceros inoxidables

Algunas de las múltiples aplicaciones médicas de los aceros inoxidables podrían ser, por ejemplo:

- Tornillos y pernos del hueso para la fijación interna de fracturas diafisarias³ de hueso cortical o fracturas metafisarias⁴ y epifisarias⁵ de hueso cortical.
- Placas óseas para la fijación interna fracturas de ejes
- Prótesis articulares totales. Reemplazo de las articulaciones totales con componentes metálicos juntamente con otros plásticos. Por ejemplo, de hombro, cadera, rodilla, tobillo.

A continuación, en la Figura 7 se pueden observar algunas de esas aplicaciones.

² La nitruración es un proceso en el que se introduce nitrógeno para la formación de capas superficiales endurecidas. Este tratamiento se realiza a temperaturas más bajas que las que se emplean para los procesos de temple y se consigue una mejora del rendimiento de las piezas.

³ Una fractura diafisaria es aquella que compromete el segmento intermedio de los huesos largos, llamado diáfisis, cuya característica principal es que tiene forma de huso o cilindro.

⁴ Una fractura metafisaria es un tipo de fractura que ocurre en la metafisis ósea.

⁵ Una fractura epifisaria es un tipo de fractura que ocurre en los extremos óseos, concretamente en el tejido óseo esponjoso del extremo articular de un hueso, la epífisis, que es el lugar de inserción de la cápsula articular y los ligamentos estabilizadores de la articulación.

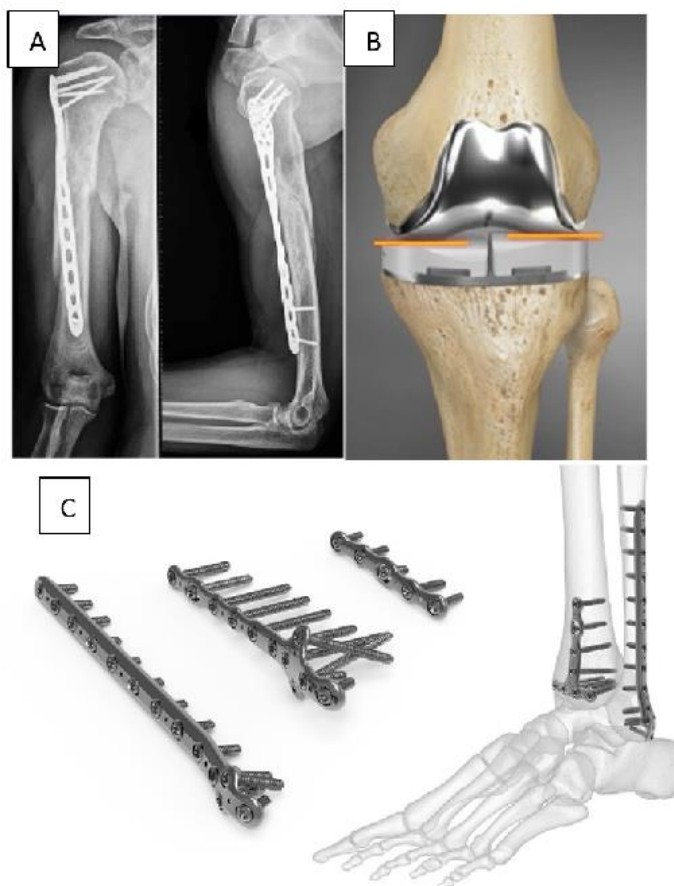


Figura 7. A) Fijación en puente de una fractura de húmero con implante helicoidal. B) Prótesis articular rodilla. C) El sistema de placas de bloqueo de tobillo

4.2.4. Problemas y desafíos actuales

El uso de implantes de acero inoxidable austenítico como dispositivos a corto plazo tampoco garantiza la ausencia de fallos, ya que también se han reportado fallos prematuros en algunos implantes ortopédicos. El tiempo que tarda en fallar varía en un rango de varios meses a varios años después de la implantación. Algunos estudios realizados en implantes 316L han revelado que gran parte de los fallos parecían deberse a fallos por fatiga, mostrando acabados superficiales muy pobres y grietas iniciadas en sitios de imperfecciones de mecanizado.

4.3. ALEACIONES BASE COBALTO

Los inicios de las aplicaciones de las aleaciones a base de cobalto en implantes médicos se remontan a los años treinta en aleaciones dentales fundidas y, posteriormente en los años cuarenta se adaptaron a aplicaciones ortopédicas ya que las aleaciones de cobalto poseen excelentes propiedades mecánicas además de una mejor resistencia a la corrosión que los aceros inoxidable [6],[15]. Clínicamente, la aleación CoCrMo es una de las más utilizadas debido a una buena combinación entre alta resistencia y ductilidad y excelente resistencia a corrosión [17].

4.3.1. Resistencia a la corrosión

Las aleaciones CoCrMo son superiores a los aceros inoxidable en cuanto a resistencia a la corrosión, como consecuencia de la formación espontánea de una capa de óxido pasivo (Cr_2O_3) que lo protege frente al fluido corporal.

4.3.2. Propiedades mecánicas

Pese a que la buena resistencia a la corrosión de estas aleaciones se da gracias al alto contenido en cromo, las propiedades mecánicas superiores en comparación con otros biomateriales se deben al cobalto.

El módulo de elasticidad del cobalto puro es de aproximadamente 210GPa en tensión y de 180 GPa en compresión [15], siendo estos valores similares a los valores que presenta el hierro. En cuanto a las aleaciones de cobalto, estas presentan un módulo de Young todavía superior al cobalto puro; entre 220 y 230 GPa. Debido a estos altos valores, estas aleaciones tampoco pueden ser consideradas las más idóneas para el reemplazo de huesos.

Por otro lado, si se hace una comparación entre los valores de resistencia a la fatiga de las aleaciones de cobalto con los de los aceros inoxidable, éstas muestran valores más altos. Las aleaciones de cobalto forjadas tienen una resistencia a fatiga superior a 500 MPa ensayadas al aire [15] por lo que se utiliza en la fabricación de implantes ortopédicos, como para piernas y brazos, cuya fuerza máxima es 200 MPa.

4.3.3. Aplicaciones médicas de aleaciones a base de cobalto

En la actualidad, se usan las aleaciones a base de cobalto para prótesis usadas en reemplazos totales de rodilla y tobillo. Aproximadamente el 20% del total de los reemplazos de cadera tienen el sistema de cojinete hecho de aleaciones de CoCrMo forjado. Además,

también se usan aleaciones de cromo-cobalto y tungsteno en el campo de la ortodoncia, como la que se puede observar en la Figura 8.



Figura 8. Estructura interna fabricada por impresión 3D para fabricar prótesis dentales [102].

4.3.4. Problemas y desafíos actuales

El principal problema que presentan las aleaciones de cobalto forjado es que son caras en comparación con los aceros inoxidable, motivo por el que se ha limitado su expansión en el mercado. Además, como ya se ha mencionado, se tiene que contemplar la diferencia entre el valor del módulo de Young de las aleaciones de cobalto y el valor medio que presenta el hueso cortical. Por último, también se deben tener en cuenta los elementos liberados de las aleaciones base cobalto, entre los cuales se encuentran el Ni, el Cr y el Co que son tóxicos y pueden causar reacciones alérgicas.

4.4. ALEACIONES DE MAGNESIO

Las aleaciones de magnesio, igual que las aleaciones de cobalto, fueron estudiadas y se empezaron a implementar en el campo de los implantes en los años treinta. Esos primeros estudios determinaron una alta biocompatibilidad y una buena reabsorbilidad de los implantes fabricados con esta aleación ya que son metales biodegradables [18]-[20]. Estas aleaciones ofrecen una suficiente resistencia mecánica para soportar el hueso durante el proceso de regeneración. En cuanto a la reabsorbilidad, se dice que es buena ya que las aleaciones de magnesio tienen tasas de corrosión controlables en medios fisiológicos, por lo tanto, este tipo de aleaciones son buenas candidatas para intervenciones cardiovasculares y para reparaciones óseas en las que el implante es reabsorbido por el cuerpo humano y, por lo tanto, no es necesario extraerlo. De hecho, tienen un comportamiento mecánico superior en comparación con los polímeros bioreabsorbibles, por ejemplo, el copolímero de

polilactida (PLA), el poliglicólido (PGA) o el ácido poliláctico-glicólico (PLGA), ya que estos polímeros son frágiles y pueden no ser adecuados para aplicaciones donde se apliquen fuerzas significativas sobre el implante. [19]

Es importante destacar que el magnesio, además de ser un elemento benévolo para el cuerpo humano, presenta un módulo de Young de entre 41 y 45 GPa [29], por lo tanto, muy similar al del hueso cortical.

4.4.1. Resistencia a la corrosión

La superficie de los implantes de magnesio acumula una fina capa gris de óxido de magnesio, cuando se encuentra en exposición al aire, lo que evita que se produzcan otras reacciones químicas. Sin embargo, el magnesio es atacado severamente en ambientes salinos como el del cuerpo humano [21], lo que permite, tal y como se ha introducido anteriormente, que las aleaciones de Mg, particularmente las aleaciones Mg-Ca, se utilicen en implantes absorbibles. Estas aleaciones de magnesio se degradan, tal y cómo se puede observar en la Figura 9, a través de distintas reacciones. En general, la corrosión del magnesio producirá hidróxido de magnesio y desprendimiento de gas hidrógeno.

Para evitar que la velocidad de degradación sea excesivamente elevada y se generen cantidades importantes de gas hidrógeno el magnesio se utiliza aleado con otros elementos químicos entre los que se encuentran principalmente el aluminio o el cinc. Además, recientemente se ha desarrollado una nueva aleación no tóxica añadiendo al magnesio paladio. De esa manera, se obtienen mejores propiedades mecánicas y un mejor comportamiento frente a la corrosión.

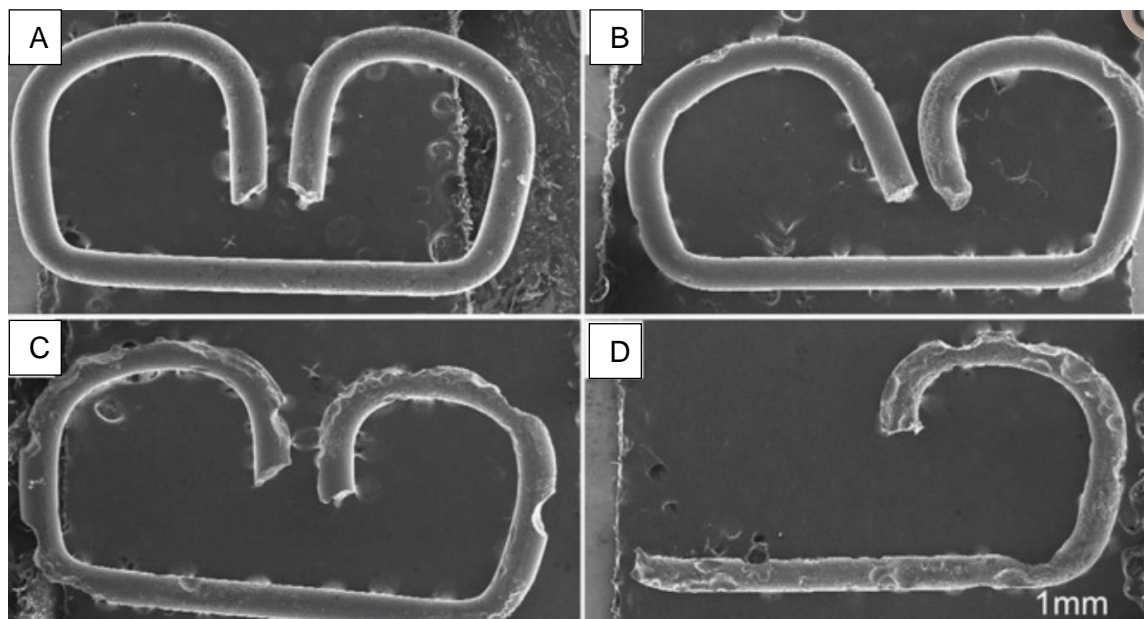


Figura 9. Degradación de grapas de magnesio en condiciones *in vivo*. Visualización óptica de la morfología de las grapas de Mg después de la inmersión en fluido corporal simulado a un pH de 4 para; A) 3 días, B) 7 días, C) 11 días y D) 14 días [21].

4.4.2. Propiedades mecánicas

A consecuencia de la degradación de la aleación de magnesio a causa de estar en contacto con los fluidos fisiológicos del cuerpo humano, se produce una reducción de la resistencia. En principio, este hecho no supone un problema ya que se espera que el implante degradable solo proporcione un soporte temporal en lugar de una sustitución permanente del hueso.

Las propiedades mecánicas de las aleaciones de magnesio dependen de su composición, procesado y tratamientos térmicos. La adición de Al, Ag, In, Si, Sn, Zn y Zr puede mejorar la resistencia y el laminado en caliente o la extrusión en caliente pueden aumentarla todavía más.

4.4.3. Aplicaciones médicas de aleaciones de magnesio

Las aleaciones de magnesio son utilizadas principalmente para producir implantes biodegradables, que pueden llegar a sustituir pernos y placas convencionales ya que al disolverse por sí mismos, no es necesaria una operación para extraerlos.

4.4.4. Problemas y desafíos actuales

Como todos los biomateriales estudiados, este tipo de aleaciones tiene aspectos que se deben controlar antes de cualquier aplicación clínica, entre los cuales la generación de hidrógeno es la más difícil. También se recomienda mostrar precaución con la toxicidad que puedan provocar los elementos químicos presentes en las nuevas aleaciones de magnesio

4.5. ALEACIONES DE NiTi

El hecho de que las aleaciones de NiTi presenten memoria de forma les ha otorgado un especial interés para su uso en aplicaciones quirúrgicas mínimamente invasivas [15]. Estudios revelan que las aleaciones de NiTi presentan una alta resistencia a la corrosión y buena biocompatibilidad, pero no se deben olvidar los problemas de toxicidad que puedan ocasionar a largo plazo como consecuencia de la liberación de iones de níquel.

4.5.1. Propiedades mecánicas

La aleación de níquel-titanio exhibe propiedades mecánicas inusuales que permiten aplicaciones multifuncionales que implican alta resistencia, así como un módulo de Young relativamente bajo. Se sabe que el módulo de Young de la aleación de NiTi austenítica está en el rango entre 75 y 83 GPa y la aleación NiTi martensítica está en el rango aproximado de entre 28 y 40 GPa y, por lo tanto, son de las aleaciones que presentan un módulo de Young más cercano al hueso cortical del ser humano. Pese al valor relativamente bajo del módulo de Young en las aleaciones de NiTi, su límite elástico es comparable con el de los aceros inoxidable austeníticos (Tabla 5) [26], [28].

La resistencia a fatiga de las aleaciones austeníticas, por norma general, es mayor e incrementa con el aumento de la temperatura. Para tener una idea, a temperatura ambiente, la resistencia a fatiga de las aleaciones de NiTi esta alrededor de los 400 MPa [15].

4.5.2. Aplicaciones médicas de aleaciones de NiTi

Las aleaciones de NiTi se comenzaron a usar en la década de los setenta tanto en los campos de la ortodoncia, como en stents cardiovasculares o en dispositivos ortopédicos, incluidas las barras de corrección para la escoliosis y las grapas de fijación para el hueso largo. Entre estas aplicaciones, las más exitosas han sido los stents autoexpandibles en gastroenterología y aplicaciones cardiovasculares [27]. En la Figura 10 se pueden observar dos de esas aplicaciones.

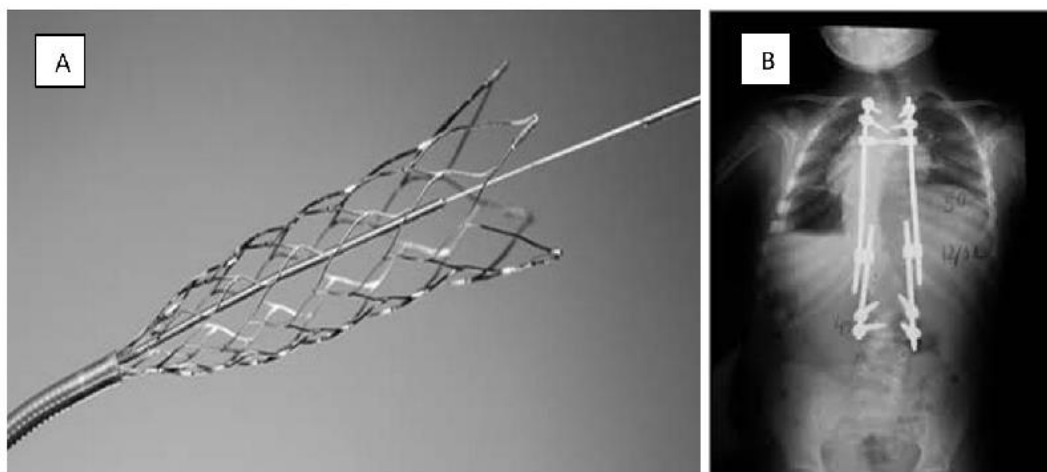


Figura 10. A) Stent autoexpandible usado en neurocirugía. B) Barras de corrección para la escoliosis.

4.5.3. Problemas y desafíos actuales

A pesar de las aplicaciones más exitosas de NiTi como stents en el tratamiento de la oclusión de varios vasos y conductos en el cuerpo, cómo se ha introducido, existen preocupaciones sobre la toxicidad sistémica asociada con la liberación de Ni puro durante un período de implantación a largo plazo.

4.6. TANTALIO

El tantalio es un metal refractario⁶. En su gran mayoría, los metales refractarios tienen las temperaturas de fusión más altas, superiores a los 2000 ° C y las presiones de vapor más bajas de todas. En el caso del tantalio, se han encontrado significativas aplicaciones clínicas, debido a su excelente biocompatibilidad, flexibilidad y resistencia a la corrosión incluso en medios ácidos [22], [24].

4.6.1. Resistencia a la corrosión

Como se acaba de anunciar, el tantalio puro tiene una excelente resistencia a la corrosión en una gran cantidad de ácidos y de soluciones acuosas de sales. Sus propiedades anticorrosivas se deben a la película protectora de Ta₂O₅ formada en la superficie [23]. Otro

⁶ Def RAE: Dicho de un material: Que resiste la acción del fuego sin alterarse.

aspecto positivo que presenta este metal es que ha sido catalogado como no tóxico y durante años, ha sido considerado uno de los metales más biocompatibles utilizados para dispositivos implantables. Sin embargo, existen algunas pruebas más recientes que relacionan el tantalio con los sarcomas locales y la toxicidad de su óxido con las células alveolares⁷.

4.6.2. Aplicaciones médicas del tantalio

Los primeros usos del tantalio se remontan a los años cincuenta. En esa época, se usaba este metal para fabricar hilos de sutura para el cierre de la piel, para tendones o reparación de nervios y para fabricar grapas para cirugía abdominal [24]. Además de estos usos, actualmente, también existen otras aplicaciones para cirugía espinal e implantología dental tal y cómo se puede observar en la Figura 11.

El tantalio también se ha utilizado a lo largo del tiempo para recubrir otros metales, como los implantes de titanio, y los esqueletos de espuma de carbono utilizados como reemplazo biocompatible para la columna vertebral. Los revestimientos de tantalio, que son 70–80% porosos, tienen una estructura macroporosa similar a la del hueso cortical o esponjoso.

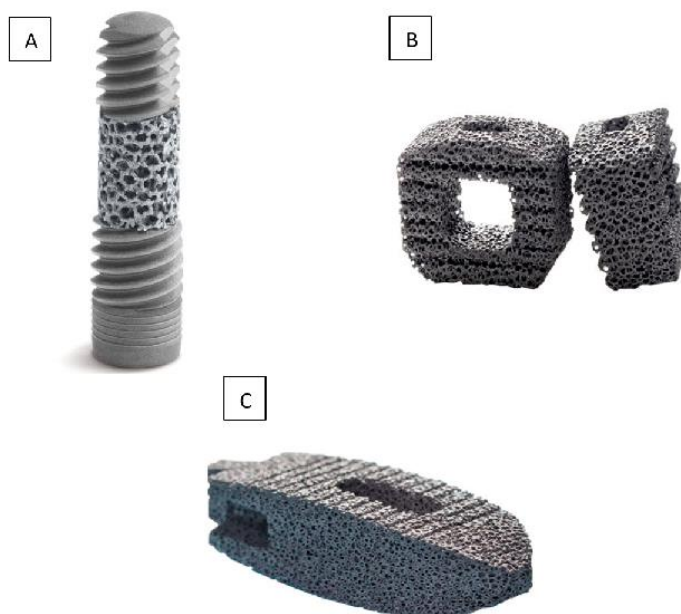


Figura 11. A) Implante dental cilíndrico fabricado por Zimmer. B) Caja intersomática cervical fabricada por Zimmer. C) Caja intersomática lumbar fabricada por Zimmer.

⁷ Las células alveolares son células planas que revisten la mayor parte de la superficie de los alveolos y hacen posible, debido a su pequeño espesor, que los gases se difundan a través de ellas y pasen a la sangre capilar.

4.6.3. Problemas y desafíos actuales

El uso generalizado de este metal está limitado principalmente por su elevado precio además de por su alto módulo elástico y la dificultad de fabricarlo con alta precisión. El módulo elástico y la densidad del tántalo están por encima de 186 GPa y 16.6 g / cm³, respectivamente (Tabla 5) [21]. Cuando se usa en implantes ortopédicos, estas propiedades son perjudiciales, debido a la diferencia significativa con respecto a las de hueso cortical y hueso esponjoso. Además, desde el punto de vista de la fabricación, la naturaleza refractaria de este metal hace que su producción sea un desafío importante.

Para concluir el apartado, a continuación, se muestra una tabla comparativa entre todos los materiales previamente estudiados.

Tabla 5. Tabla comparativa propiedades mecánicas de los materiales estudiados [29] [98].

Propiedades	Aleación de Ti	Acero inoxidable austenítico	Aleación de CoCr	Aleaciones NiTi	Aleaciones de Magnesio	Tantalo
Densidad (g / cm ³)	4,4–4,5	7,9–8,1	8,3–9,2	6,35-6,55	1,74–2,0	16,65
Módulo elástico (GPa)	63-117	189-205	220-230	28-40 (austenita) 75-83 (martensita)	41-45	186
Límite elástico compresivo (MPa)	758–1117	170-415	450-1000	195-690 (austenita) 70-140 (martensita)	65–100	310-380
Resistencia a fatiga (MPa)	605 (A) 500 (MF)	200-300 (MF)	500 (A)	400 (A) (austenita)	N/A	N/A
Máxima resistencia a la tracción (MPa)	900	530-670	900-1540	1355	100-250	N/A
Resistencia a la fractura (MPa/m)	55-115	50-200	N / A	N / A	15-40	N / A

5. CAPÍTULO III: Técnicas para obtener estructuras porosas metálicas de titanio

Existen numerosas técnicas de fabricación para obtener estructuras porosas tanto metálicas como poliméricas, cerámicas o vítreas. En este apartado, se van a tratar tanto las técnicas tradicionalmente utilizadas para fabricar estructuras porosas metálicas de titanio como las técnicas más novedosas que se están empezando a implementar en los últimos años.

5.1. SPACE HOLDER

La técnica de Space Holder es una de las técnicas que se están utilizando actualmente para fabricar implantes de titanio y se basa en la pulvimetalurgia. La pulvimetalurgia o metalurgia de polvos es una tecnología de procesamiento que utiliza polvos metálicos finos de entre 45 y 75 μm para la fabricación de componentes terminados o semiacabados.

La metalurgia de polvos se caracteriza por poseer una gran variedad de usos y, por lo tanto, tiene un papel importante en la industria de materiales. Al compactar y sinterizar, esta técnica permite crear un producto final directo o un producto cerca de su forma final, ambas caracterizadas por una gran precisión en la forma, incluso en el caso de formas geométricas complejas. Además, cabe destacar la gran diversidad de aleaciones que se pueden conseguir, así como diversidad también en el grado de densidad de la pieza obtenida, abarcando desde aleaciones muy porosas a aleaciones muy densas.

Al ser una técnica tan polivalente, se ha usado en distintos sectores industriales como por ejemplo sectores como la automoción, la industria química, sector aeroespacial, biomedicina o armamento militar [46].

Otra ventaja que presenta la metalurgia de polvos es que es un método de producción económico en el que apenas hay pérdida de material ya que se utiliza más del 95% del material y además presentando un buen acabado superficial.

La pulvimetalurgia se puede amoldar para convertirse en una técnica capaz de obtener estructuras mucho más porosas gracias a la adición de espaciadores. Esta técnica se conoce como "Space Holder" y se detalla más en profundidad en el apartado siguiente.

Un proceso pulvimetalúrgico consta de varias etapas: obtención y preparación del polvo metálico, seguido de un proceso de compactación y por último se realiza un tratamiento térmico de sinterización (Figura 12).

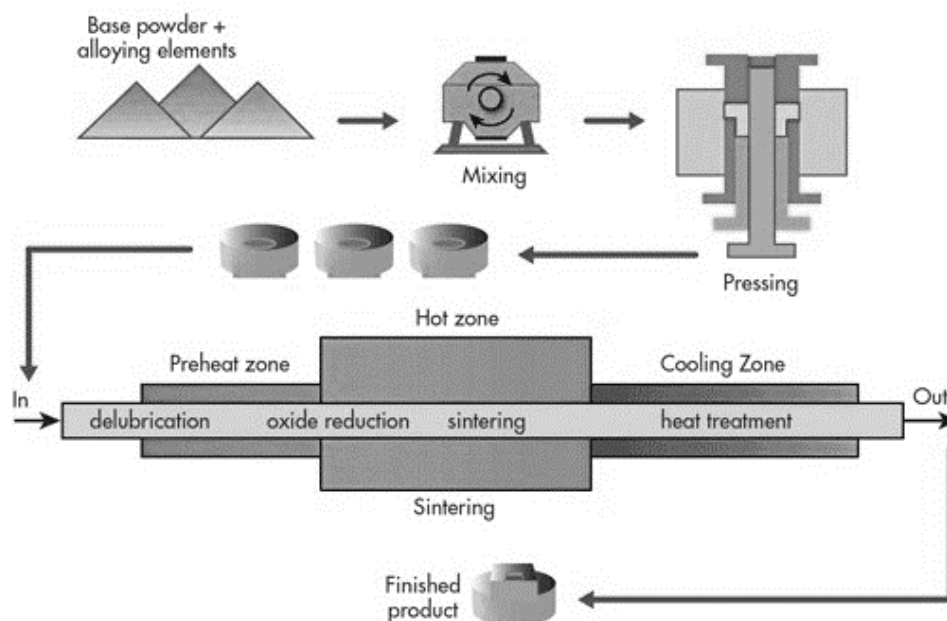


Figura 12. Secuencia de etapas de un proceso pulvimetalúrgico hasta obtener el componente final a partir de polvos metálicos [99].

Obtención del polvo metálico

Es importante tener en cuenta que las partículas de polvo deben prepararse y seleccionarse, antes de comenzar el proceso de fabricación. Esto se debe principalmente a que las propiedades de los componentes o productos resultantes están determinadas en cierta medida por las características del polvo de matriz metálica y las partículas espaciadoras [34].

Es por ese motivo por el cual, en primer lugar, el material o materiales primarios se deben convertir en polvo de la forma más precisa posible [35],[36]. Existen diversas metodologías de obtención de polvo, dependiendo del material que se vaya a usar y su finalidad, ya que para según que aplicaciones serán preferibles contornos irregulares y para otros polvos esféricos. Los métodos más relevantes son la pulverización, la reducción de óxidos y la deposición electrolítica.

- La pulverización radica en la dispersión del metal y su posterior enfriamiento en aire o en agua. Este método se usa sobre todo para los metales que tienen bajos puntos de fusión (Sn, Pb, Zn, Cd, Al). El proceso que se sigue es el siguiente; se hace pasar el metal fundido por un orificio de pequeño tamaño y conforme este pasa, una corriente de aire comprimido lo desintegra y hace que solidifique en partículas esféricas. Se puede obtener una gran variedad de tamaños de partícula dependiendo de la temperatura y presión del metal, la rapidez del flujo y el diseño del orificio y del inyector. Por lo tanto, la principal ventaja de este método es su flexibilidad de tamaño de partícula.

- La reducción de óxidos es uno de los métodos más empleados para producir polvos ya que es más económico que la pulverización, pero igualmente flexible. En este caso, los óxidos se reducen con monóxido de carbono o con hidrogeno y el polvo reducido se pule más tarde. Principalmente, con este método se obtienen polvos de Fe, Ni, Co y Cu y, además, es el único método para producir polvos de metales refractarios como el Mo y el W. Estos polvos obtenidos, presentan una estructura esponjosa e ideal para su moldeo.
- La deposición electrolítica es el mejor método para producir polvos puros especialmente de Fe y Cu. El proceso que sigue consiste en sumergir el metal a pulverizar, el cual hará la función de ánodo, en un depósito con un electrolito. Los tanques actúan como cátodos y el metal se mueve del ánodo hacia el cátodo depositándose en forma de polvo que posteriormente se puede retirar fácilmente. De igual manera que en las metodologías anteriores, las características del polvo obtenido varían según la temperatura o la corriente eléctrica. La gran mayoría del polvo obtenido con este método es esponjoso y dendrítico, por lo tanto, pese a que el polvo obtenido tiene una densidad aparente baja, esta estructura dendrítica le otorga buenas propiedades de moldeo.

A parte de estos tres métodos descritos, hay otros métodos menos comunes, pero también útiles como, por ejemplo:

- El molido. Se trata de un procedimiento mecánico que se realiza con metales frágiles como por ejemplo el Mg o el Cr. La razón por la que el molido es solo útil para metales frágiles es que los metales dúctiles se aglutinan y, por lo tanto, no es posible obtener polvos. De todas maneras, este método sólo se utiliza como complementario a otros ya que por sí solo no es demasiado eficiente.
- La atomización. También se trata de un proceso mecánico que se lleva a cabo dirigiendo un chorro fundido del metal que se quiere pulverizar sobre un disco que gira a gran velocidad y el cual está formado por una superficie de cuchillas metálicas que fragmentan el metal.
- La descomposición térmica. A diferencia de los dos anteriores, este es un procedimiento fisicoquímico. Su gran ventaja es que produce polvos muy puros, esféricos y de gran finura. Pese a esos aspectos tan llamativos, también presenta una gran desventaja; su precio relativamente por encima de todos los otros métodos presentados. Por ese motivo, la descomposición térmica solo se aplica a fabricaciones muy específicas.
- La corrosión intercrystalina es otro método que se usa básicamente en el caso de los aceros inoxidable.

En la Tabla 6 se encuentran algunos de los procesos que son utilizados concretamente para la obtención del polvo de titanio.

Tabla 6. Ejemplos de procesos utilizados para la obtención de polvo de titanio [100].

Proceso	Producto
Deposición electrolítica de un electrodo parcialmente sinterizado de TiO_2 en $CaCl_2$ fundido	Bloque de polvo
Reducción líquida de vapor de $TiCl_4$ con Na	Polvo
Reducción de plasma de $TiCl_4$ con hidrógeno	Polvo
Reducción gaseosa de vapor de $TiCl_4$	Polvo
Reducción de TiO_2 , transporte a través de electrolito de haluro y deposición en cátodo	Polvo, escamas o bloque

Preparación del polvo metálico y compactación

A continuación, se debe mezclar los polvos obtenidos con los posibles espaciadores añadidos para asegurar la uniformidad del producto terminado. La porosidad y la interconectividad de poros se puede determinar ajustando la fracción de volumen de las partículas que se usan para crear los espacios [37]. Una vez mezclados los polvos durante el tiempo necesario, se inyectan en un molde o matriz compacta. Esta es la operación más importante ya que, el molde o matriz en el que se introducen proporciona las restricciones estructurales de lo que debería ser el producto final, teniendo en cuenta cualquier cambio dimensional que pueda ser consecuencia del proceso de sinterización. Si es necesario, después del mezclado y antes de introducir los polvos en la matriz, se pueden añadir aditivos [30] como por ejemplo lubricantes, que reducen la fricción entre las partículas, aglutinantes, que mejoran la resistencia del compacto o defloculantes que inhiben la aglomeración del polvo mejorando su fluidez.

Una vez introducidos los polvos en el molde, se procede a realizar el compactado. Éste se puede realizar en frío (uniaxial, por prensado isostático, por inyección de polvos o por prensado entre rodillos) o en caliente (por prensado isostático). La presión de compactación ideal para las aleaciones de Ti6Al4V es de 450 MPa [30], [38]. A la pieza compactada se le llama cuerpo en verde.

Tratamiento térmico de Sinterización

Una vez extraído el componente del molde y eliminado los aditivos añadidos para facilitar el

proceso de compactación, el cuerpo en verde es sometido a un tratamiento térmico de sinterización. El sinterizado es un tratamiento térmico que se lleva a cabo en estado sólido, a temperaturas inferiores a la máxima temperatura de fusión de entre todos los componentes, En esta etapa y gracias a fenómenos de difusión en estado sólido se forman cuellos de unión entre las partículas. Es importante controlar de forma muy precisa la temperatura [39], el tiempo y la presión para minimizar las posibles variaciones en el tamaño final y que la pieza sea lo más exacta posible, por lo tanto, la temperatura debe ser lo más uniforme y precisa. Además de eso, es importante, en ocasiones, emplear atmosferas protectoras controladas para evitar la creación de películas superficiales de óxidos que son perjudiciales para el acabado de la pieza. Esas atmosferas protectoras utilizadas, no deben contener oxígeno libre y han de ser neutras o incluso reductoras respecto al metal que se sinteriza. Se suelen usar para este propósito, por ejemplo, el propano o el gas natural. El sinterizado comienza con el contacto entre partículas conforme el material se va calentando. Es en ese momento cuando se produce difusión de átomos en los puntos en los que hay contacto directo entre partículas cercanas y esa difusión da lugar al crecimiento de fronteras de grano. Esta primera etapa conlleva un incremento en la resistencia y rigidez de la pieza o componente. Durante la siguiente etapa, los cuellos incrementan su tamaño y los poros se redondean. Posteriormente, dependiendo de la aplicación que tenga la pieza o componente, se pueden tratar térmicamente para obtener las propiedades deseadas, se pueden llevar a cabo diversas operaciones de acabado y también se les pueden aplicar revestimientos superficiales (Capítulo IV).

5.1.1. Obtención de estructuras porosas de titanio

El método de Space holder se basa en agregar partículas temporales al polvo de titanio, que actúan como formadoras de poros.

Uno de los aspectos más importantes en el campo de la implantología y de las prótesis óseas es conseguir que las propiedades del hueso y del implante, sean lo más parecidas posibles, favoreciendo así la osteointegración (estudiada más en profundidad en el Capítulo III). Para ello, es muy importante reproducir la estructura del hueso cortical o trabecular, según el caso. En el presente trabajo me centraré en el hueso trabecular con un rango de porosidades entre el 30 y 90%. Para obtener dichas estructuras porosas se utilizan partículas temporales agregadas al polvo metálico. Estas partículas añadidas actuarán como formadores de poros. Los espaciadores tienen que ser materiales que se puedan eliminar fácilmente durante el proceso sin contaminar la estructura de titanio. Las más utilizados son: carbamida ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$), hidrogenocarbonato de amonio (NH_4HCO_3), cloruro de sodio (NaCl) [31],[32], almidón, sacarosa [40], metacrilato de polimetilo (PMMA), magnesio (Mg) [33], acero y paraformaldehído [30].

En la Figura 13 se muestra un esquema del proceso: mezclado del polvo de titanio con el espaciador en forma de partículas, seguido de la compactación y finalizando con la eliminación de las partículas del espaciador mediante disolución en agua y posterior etapa de sinterización.

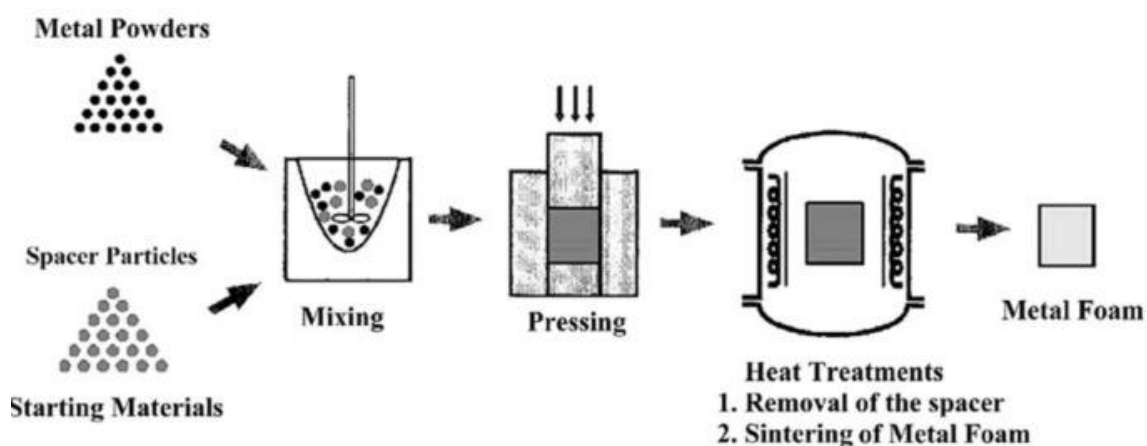


Figura 13. Ruta de fabricación con el método de soporte de espacio [103]

A continuación, se explica la obtención de estructuras porosas utilizando partículas de NaCl como espaciador [31], [32].

En primer lugar, se mezcla homogéneamente el polvo de titanio con partículas de sal (NaCl)

de un tamaño ligeramente superior al tamaño de los poros que se quieren conseguir en la estructura final ya que hay que tener en cuenta la contracción que se producirá durante la etapa de sinterización. La cantidad de sal se calcula en base al grado de porosidad que se quiera conseguir. Una vez esté todo bien mezclado, se sigue con el compactado. Una vez se haya obtenido el cuerpo compacto, antes de proceder al sinterizado, se debe eliminar el cloruro sódico. En este caso es muy sencillo eliminarlo ya que se disuelve en agua, por lo tanto, el procedimiento a seguir en ese momento será sumergirlo en diferentes baños de agua hasta que se pueda asegurar que se ha disuelto la gran parte del cloruro. Para asegurarlo, a medida que se van realizando los baños, se va comprobando la conductividad del agua, hasta asegurar que la que se ha muestreado es igual a la conductividad real del agua. En ese caso todo el cloruro que se pueda disolver se habrá disuelto. Es importante mencionar, que para que se disuelva bien toda la cantidad de cloruro sódico, los poros deben estar interconectados, es decir, que desde la superficie del compacto se produzca una conexión entre los poros. Esto no siempre sucede. En ese caso, si se trata pocos granos que han quedado aislados, no hay ningún problema ya que, en la siguiente etapa, el sinterizado, se van a eliminar. A partir de ese momento, ya se han conseguido los poros deseados y, por lo tanto, el resto de las fases transcurren de forma natural, tal y como se ha explicado previamente.

5.2. FABRICACIÓN ADITIVA O “3D PRINTING”

La fabricación aditiva, o Additive Manufacturing (AM), engloba un conjunto de técnicas de fabricación por adición en las cuales se requieren una serie de tecnologías que, en un proceso automático, producen objetos tridimensionales creados mediante la superposición de capas sucesivas de material de forma muy precisa, directamente desde un modelo digital [41].

Desde hace unos años, han proliferado en el campo biomédico las tecnologías de fabricación aditiva que se basan en la sinterización selectiva por láser (SLS⁸) [45] o bien en la fusión continua de un metal en forma de polvo, alambre u hojas, utilizando una fuente de alta energía como por ejemplo un láser (SLM⁹) o un haz de electrones (EBM¹⁰) para que capa a capa, se pueda fabricar estructuras basadas en un diseño asistido (CAD) [43] definido por el usuario y sus necesidades. Debido a sus características de fabricación, esta técnica permite la obtención de estructuras geométricas complejas que no pueden lograrse o son complicadas de conseguir mediante otros métodos convencionales como la fundición, el forjado, el fresado y el torneado [42]. La particularidad de la fácil personalización del diseño del producto presenta nuevas soluciones a los desafíos sin respuesta en el campo de la implantología y las prótesis [49]. Estos desafíos incluyen la incapacidad de los implantes metálicos actuales para imitar la estructura porosa y las propiedades mecánicas del hueso, que a su vez si no son las idóneas, pueden comprometer la fijación de implantes ortopédicos y a la restauración de la función biológica del hueso restante que rodea el implante, la cual cosa conllevará una menor vida útil de este.

En el Anexo se encuentra una tabla comparativa entre los productos de metal o aleación fabricados con EBM y SLM. Una de las principales diferencias entre ambos implica las temperaturas más bajas del lecho de polvo SLM lo que conlleva directamente a una velocidad de enfriamiento más rápida. Este hecho produce que algunos componentes obtenidos por SLM posean mayor tensión interna y, por lo tanto, a menudo requieren algún tipo de procesamiento isostático en caliente para aliviar esta tensión intrínseca y deformación del producto u otras distorsiones.

La obtención de piezas de metal o aleaciones creadas por fabricación aditiva se ha explorado ampliamente en los últimos años y se ha utilizado con éxito en el campo biomédico. Debido a eso, el número de publicaciones sobre fabricación aditiva para implantes ortopédicos ha crecido sustancialmente en los últimos años (Figura 14).

⁸ Ver Anexo Selective Laser Sintering

⁹ Ver Anexo Selective Laser Melting

¹⁰ Ver Anexo Electron Beam Melting

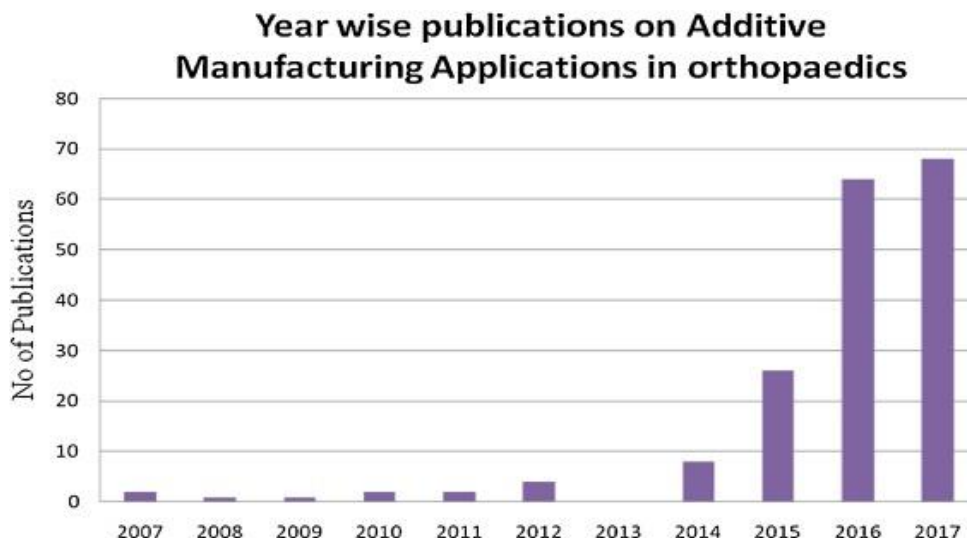


Figura 14. Número de publicaciones sobre fabricación aditiva aplicada al campo ortopédico en los últimos años [49]

Las tecnologías EBM y SLM se han utilizado ampliamente para procesar biomateriales metálicos para aplicaciones de implantes de carga [43]. Esos modelos físicos impresos en 3D pueden proporcionar una visualización detallada de los casos clínicos antes de la cirugía y de esa manera tener un enfoque práctico para la planificación de la cirugía y el diagnóstico preciso. Los cirujanos y los médicos pueden simular procesos de cirugía en modelos impresos en 3D para examinar los resultados de la cirugía y encontrar cualquier posible riesgo quirúrgico y factores de falla.

A parte, durante las últimas décadas, también se han usado resinas líquidas para fabricar prototipos rápidos para crear guías preoperatorias para la planificación quirúrgica. Los modelos esqueléticos y anatómicos facilitan la práctica para la colocación real de implantes personalizados y listos para usar.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de implantes porosos fabricados con esta técnica.

5.2.1. Ejemplos de implantes porosos fabricados en 3D

5.2.1.1. Modelos craneales

En la Figura 15A se muestra un ejemplo de un modelo de cráneo de polímero preoperatorio con un inserto poroso personalizado de la aleación Ti6Al4V. El hueso del cráneo tiene un módulo de Young que varía entre 1 y 7 GPa para niños y adultos respectivamente y es por ese motivo por el que la porosidad de los implantes craneales es especialmente relevante para asemejar las propiedades mecánicas entre el implante y el hueso y además proporcionar el crecimiento y la fijación de las células óseas.

5.2.1.2. Implantes espinales

En la Figura 15B, se ilustra un ejemplo de un inserto de jaula espinal personalizado de la quinta vértebra, fabricado principalmente por SLM, también en Ti6Al4V y la sección vertebral de polímero adyacente. Por otro lado, en la Figura 15C se muestra otro ejemplo de tales implantes de la médula espinal, esta vez colocados en la columna vertebral de un paciente después de una cirugía experimental.

En este tipo de insertos, es de vital importancia que se controle que las propiedades mecánicas sean las correctas. Por ejemplo, en este caso, una rigidez excesiva de la jaula puede provocar varias complicaciones entre las cuales se encuentra la migración de la jaula, la cual cosa puede cambiar la curvatura de la columna vertebral [47].

5.2.1.3. Artroplastia total de cadera

La reconstrucción de defectos óseos acetabulares grandes sigue siendo un problema difícil para los cirujanos. Hoy en día, la jaula con estructura porosa ha demostrado una excelente osteointegración y fijación de implantes, que se pueden utilizar en la reconstrucción del defecto óseo acetabular [48]. La Figura 15D muestra una imagen de rayos X en la que se puede ver una artroplastia¹¹ total de cadera utilizando una copa acetabular¹² de Ti-6Al-4V porosa, fabricada con EBM, que sujeta el aparato a la pelvis y una cabeza unida a la parte superior del vástago femoral con un revestimiento de polietileno altamente reticulado.

La copa acetabular se fabrica con una estructura porosa a menudo de malla y normalmente se atornilla al hueso pélvico, lo que permite la fijación del aparato mientras se produce el crecimiento de células óseas. La cabeza esférica está generalmente fabricada de polietileno de alto peso molecular altamente reticulado, a veces recubierto con una capa de lubricante que imita el cartílago articular y puede reducir el desgaste por

¹¹ Def. Operación quirúrgica realizada en una articulación para devolverle su motilidad y función.

¹² Def. Copa usada en la cavidad de un hueso que encaja con otro, singularmente en la pelvis, donde entra la cabeza del fémur.

contacto. Debido a que los implantes totales de cadera experimentan variaciones complejas de los modos de estrés y, a menudo, altos esfuerzos cíclicos, especialmente en una amplia gama de pesos del paciente y movimientos corporales al caminar, la fabricación personalizada de dispositivos 3D es particularmente útil para garantizar diseños óptimos de compatibilidad mecánica.

5.2.1.4. Artroplastia total de rodilla

La Figura 15E muestra una artroplastia total de rodilla con un componente de la aleación CoCrMo fabricado por EBM, que tiene una estructura de malla para la unión del hueso femoral y una superficie de contacto semipulida. En la imagen de rayos X, aparte de mostrarse los dos componentes de CoCrMo, se ve un espacio entre el aparato femoral (F) y el tibial (T), el cual representa el reemplazo de menisco o cartílago articular por un inserto de polietileno de alto peso molecular altamente reticulado, que es invisible a los rayos X. Para más claridad, La Figura 15F muestra un modelo del aparato de artroplastia total de reemplazo de rodilla en detalle. En esta representación, se puede observar más claramente el aparato especial de aleación CoCrMo (FS) femoral poroso de vástago largo poroso y el aparato tibial Ti-6Al-4V poroso de vástago largo (TS).

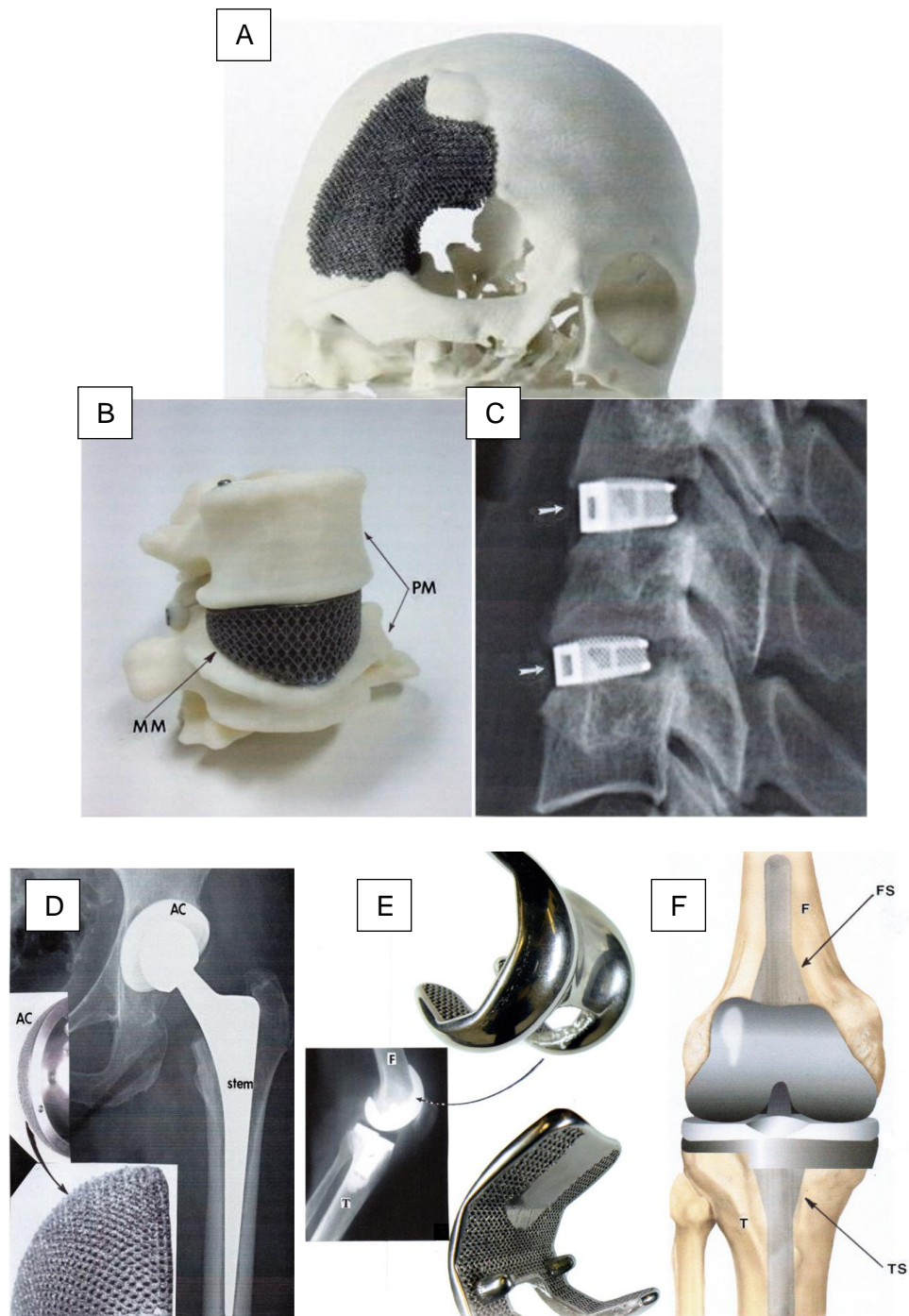


Figura 15. A) Inserto craneal poroso de Ti6Al4V. B) y C) Insertos de jaula espinales de Ti6Al4V. D) Imagen de rayos X de una artroplastia total de cadera utilizando una copa acetabular de Ti-6Al-4V porosa fabricada con EBM. E) y F) Artroplastia total de rodilla con un componente de la aleación CoCrMo fabricado por EBM [44].

5.2.2. Problemática actual

El implante metálico fabricado en 3D está siendo y seguirá siendo un implante óptimo en el campo ortopédico. En resumen, su estructura porosa no solo puede minimizar la protección contra el estrés, sino también promover el crecimiento óseo para la fijación del implante. Sin embargo, existen algunos problemas entre los cuales destacan los siguientes:

1. Actualmente hay una falta de leyes y regulaciones relevantes para dispositivos médicos 3D, lo que conlleva a que algunas aplicaciones médicas puedan ser impedidas. Por lo tanto, es necesario establecer un marco regulatorio.
2. La aplicación de implantes personalizados en pacientes lleva mucho tiempo, debido a la baja eficiencia de producción. En este proceso, la coordinación es difícil entre médicos e ingenieros, lo que puede dificultar principalmente la eficiencia de fabricación. Por lo tanto, es necesario mejorar la eficiencia de la coordinación entre médicos e ingenieros.
3. Muchos equipos persiguen la aplicación de implantes 3D en el campo clínico a ciegas. Los cirujanos solo se centran en el diseño personalizado de prótesis para defectos óseos. Sin embargo, ignoran la necesidad de tratamiento clínico. Según una enfermedad específica, el implante 3D debe alcanzar el objetivo de la función indirecta, que puede mejorar significativamente los resultados clínicos. En el futuro, los resultados clínicos se deben seguir a largo plazo.
4. Hay muchos casos de 3D en los últimos años, debido a la alta eficiencia de producción. Sin embargo, tan solo son una simple repetición sin un estudio intensivo. Para la producción de implantes 3D, es necesario demostrar los resultados clínicos en un estudio intensivo.

5.2.3. Ventajas e inconvenientes de ambas técnicas

A continuación, en la Tabla 7 se especifican las ventajas e inconvenientes que tienen cada una de las dos técnicas de fabricación detalladas anteriormente.

Tabla 7. Ventajas e inconvenientes Space Holder y Fabricación Aditiva.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
SPACE HOLDER	<p>Se puede obtener una amplia gama de tamaños y formas de los poros, sólo limitada por la partícula espaciadora utilizada.</p> <p>Existen muchos materiales que se pueden usar como partículas espaciadoras.</p> <p>Apenas hay pérdida de material (se utiliza más del 95%).</p> <p>Presenta un buen acabado superficial.</p>	<p>Las partículas espaciadoras se disponen entre el polvo metálico de forma aleatoria. Eso puede conducir a un amplio rango de grosor de pared y tamaño de interconexión.</p> <p>Después de la sinterización pueden quedar partículas espaciadoras sin eliminar que contaminen la aleación.</p>
FABRICACIÓN ADITIVA	<p>Se puede obtener prácticamente cualquier porosidad, tamaño de poro e interconexión.</p> <p>Ofrece una respuesta personalizada e inmediata a las necesidades del mercado y del paciente.</p> <p>Es una técnica muy prometedora de producción de espuma metálica.</p>	<p>Coste elevado.</p> <p>Actualmente hay una falta de leyes y regulaciones relevantes para dispositivos médicos fabricados en 3D.</p> <p>La aplicación de implantes personalizados en pacientes lleva mucho tiempo, debido a la baja eficiencia de producción</p> <p>Se crea un paso visible entre capas adyacentes</p>

		<p>que puede ocasionar fracturas ya que son puntos de acumulación de tensiones.</p> <p>No se pueden producir poros cerrados.</p>
--	--	--

6. Capítulo IV: Mecanismos de unión ósea

El éxito de un implante o prótesis está directamente relacionado con su temprana unión al hueso y osteointegración, la cual produce una fijación estable y duradera de los implantes.

La osteointegración es un proceso que se debe controlar y que es indispensable para el buen funcionamiento del implante ya que, al introducir en el paciente cualquier dispositivo prácticamente bioinerte, el cuerpo forma naturalmente una cápsula alrededor de ese material en reconocimiento de que es un cuerpo extraño. Aunque este es un mecanismo de defensa perfectamente natural, la formación de tejido de la cápsula contribuye al aflojamiento de los implantes. Actualmente, el aflojamiento aséptico es la causa más común de revisión en la artroplastia de cadera y rodilla, y representa el 40% y el 32% de todos los casos, respectivamente. Específicamente, es probable que el aflojamiento aséptico temprano esté relacionado con problemas debidos al material escogido y al diseño del implante. Esto enfatiza la necesidad de optimizar la osteointegración para reducir y evitar las revisiones.

La osteointegración es un proceso complejo que involucra una serie de mecanismos afectados por el volumen del implante y las características de su superficie.

La primera etapa en la osteointegración se denomina estabilidad primaria. Después de la implantación y el logro de la estabilidad primaria a través del ajuste mecánico a presión [55], la interfase entre el hueso y el implante aún conservará espacios y deficiencias que requieren un relleno óseo nativo a través del proceso de osteogénesis para lograr la estabilidad secundaria. La osteogénesis de contacto es responsable de la colonización de la superficie del implante por células osteogénicas [56], seguida de la síntesis de la matriz ósea extracelular. Por lo tanto, la proliferación activa tiene lugar durante los primeros 10-12 días después de la implantación.

Posteriormente, la expresión de genes de proteínas de la matriz extracelular (ECM) que incluyen colágeno tipo I y genes asociados con el linaje de osteoblastos se elevan significativamente [57]. Durante la fase post proliferativa (12-18 días), la matriz ECM madura y se mineraliza. Finalmente, alrededor del día 28 se cree que la mayoría de los procesos relacionados con la proliferación, diferenciación y mineralización de osteoblastos están completos.

A continuación, en la Figura 16 se pueden observar los métodos de unión de las dos etapas.

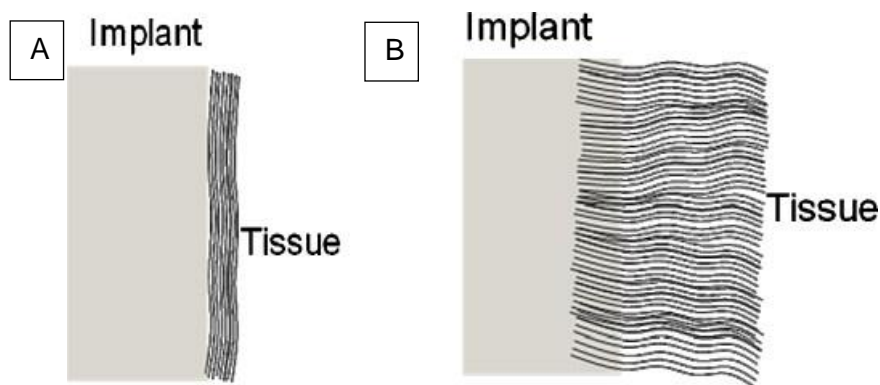


Figura 16. A) Primera etapa osteointegración. Unión química entre implante y tejidos (formación de hidroxapatita carbonatada en la superficie mediante intercambio iónico). B) Segunda etapa osteointegración. Unión biológica (las fibras de colágeno del hueso del huésped se insertan en la capa de apatita carbonatada para fortalecer la interfaz).

Una vez transcurridos los 28 días aproximadamente, si el proceso de osteointegración ha sido satisfactorio, la fuerza de unión entre el hueso huésped y los materiales de implante es tal que algunas muestras de fractura de hueso/implante recogidas demuestran que la fractura se produce en el hueso o en el material de implante, en lugar de en las interfaces, que sería lo esperado, cuando se examinan después de la recuperación quirúrgica [58].

Por ese motivo, muchos estudios han tratado de mejorar la osteointegración de los implantes realizando modificaciones en la superficie del material y en el diseño del implante. El objetivo es obtener implantes metálicos con una superficie adecuada para la adsorción de proteínas, la adherencia y la diferenciación de las células y la integración del tejido además de evitar las posibles infecciones.

Algunas mejoras se obtienen a partir del texturizado de superficies. Este método altera la superficie del implante para conseguir superficies más rugosas en las cuales se promueve la osteointegración [76]. Las diversas maneras en las que se puede modificar la superficie del implante, sus ventajas e inconvenientes se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Ventajas e inconvenientes de las técnicas de texturizado de superficies

Técnica	Ventajas	Inconvenientes
Pulverización de plasma o “plasma spraying”	Se consigue una rugosidad muy elevada en la superficie que fomenta la curación y compatibilidad ósea [77]	Es una técnica costosa y su adherencia es inestable

Granallado o "grit blasting"	Permite el control exacto de la rugosidad ya que se basa en la proyección de partículas abrasivas contra la superficie del implante	Se quedan partículas incrustadas en la superficie
Grabado ácido (acid etching)	Es una solución rápida y con gran capacidad de industrialización que promueve la rápida fijación entre hueso e implante	Este tipo de método puede producir fragilidad en el material.

Además del texturizado de superficies, existen otras técnicas que promueven la bioactividad, la resistencia a la corrosión y el carácter antibacteriano y serán explicadas en el siguiente capítulo (Capítulo IV).

7. CAPÍTULO V. Modificaciones superficiales y recubrimientos

En los últimos años se ha incrementado el interés en los tratamientos superficiales y recubrimientos de los implantes metálicos, con el objetivo de mejorar algunos de los problemas que estos presentan. Tal y como se introdujo previamente, algunos de esos problemas radican en el tiempo de vida útil del implante y en su falta de bioactividad o comportamiento antibacteriano.

Por ese motivo, interesa modificar superficialmente el material de manera que, por un lado, se mejore la bioactividad y en consecuencia la osteointegración y por otro lado se aumente la resistencia a la colonización de las bacterias.

7.1. TRATAMIENTOS PARA FAVORECER LA BIOACTIVIDAD

7.1.1. Tratamiento termoquímico de kokubo

Uno de los métodos más utilizados para la formación de una capa más bioactiva sobre la superficie de los implantes de titanio es el tratamiento termoquímico desarrollado por T. Kokubo junto a su grupo de investigación [59] [60]. Dicho método, que se desarrolló en 1996 para mejorar la bioactividad de los implantes de titanio se ha ido optimizando en los últimos años modificando la composición de las disoluciones utilizadas en el proceso. Se puede llevar a cabo con distintas soluciones explicadas detalladamente a continuación:

7.1.1.1. Ataque con NaOH y posterior tratamiento térmico

Este método de Kokubo, consiste en atacar la superficie de la pieza fabricada de CP Ti o aleaciones de titanio con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) 5M a 60°C durante 24 horas y posteriormente someter esa pieza a un tratamiento térmico a 600°C durante una hora para lograr crear una capa de titanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$) acompañado de una pequeña cantidad de rutilo (TiO_2) (Figura 17).

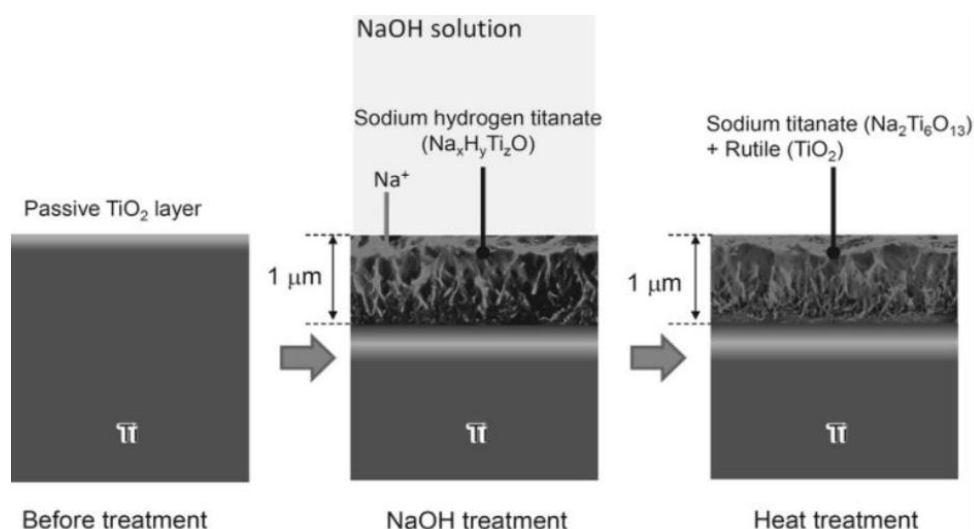


Figura 17. Tratamiento termoquímico de Kokubo con NaOH [61]. Se trata de un ataque básico con hidróxido de sodio para promover la formación una capa de titanato de sodio hidrogenado ($\text{Na}_x\text{H}_y\text{Ti}_z\text{O}$) en la superficie, seguido de un tratamiento térmico del que se obtiene como resultado una capa de titanato de sodio y rutilo.

Una vez las piezas se han sometido al tratamiento con NaOH y al tratamiento térmico, para poner de manifiesto la mejora de la bioactividad, se realizan ensayos con fluido corporal simulado (SBF) o plasma humano sintético durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo para que se desarrolle bioactividad en la superficie [60] y se vea favorecida la integración entre hueso e implante.

Los iones de sodio (Na^+) se liberan mediante el intercambio con los iones H_3O^+ encontrados en el SBF. Por lo tanto, se forman grupos TiOH en la superficie. Estos grupos TiOH se cargan negativamente en el fluido a $\text{pH}=7,4$ y se combinan con los iones de calcio cargados positivamente (Ca^{2+}). A medida que los iones de calcio se acumulan, la superficie se carga positivamente. Esto combinado con los iones de fosfato (PO_4^{3-}) cargados negativamente hace que se formen fosfatos de calcio amorfos. Debido a que el fosfato de calcio amorfo es metaestable en el SBF, se transforma en apatita, una estructura cristalina estable, similar a la del hueso. [61].

Diversos estudios han demostrado que la deposición de una capa apatítica en la superficie de las piezas de titanio mejora su bioactividad, permitiendo acortar el período de la osteointegración del dispositivo [62].

A continuación, en la Figura 18 se muestra este método.

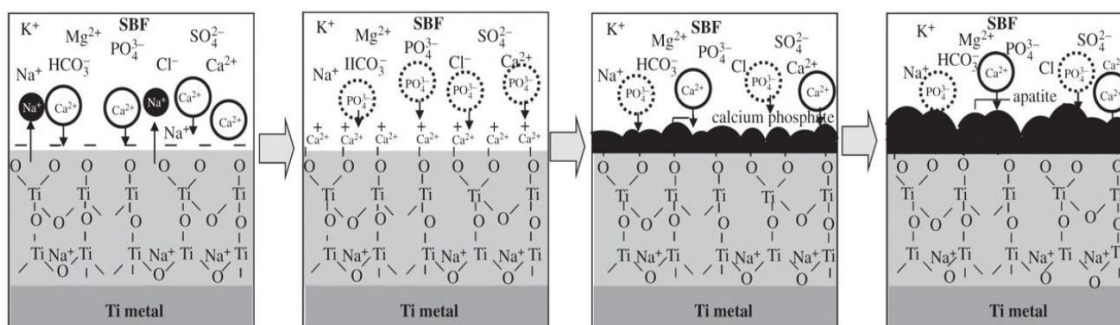


Figura 18. Mecanismo de formación de apatita después de sumergirse en SBF [61].

Este tratamiento con NaOH es simple, pero tiene ciertos inconvenientes que disminuyen la capacidad de formación de apatita y por lo tanto requieren mejoras. Algunos de esos inconvenientes son los siguientes:

- Los iones de Na^+ son eliminados gradualmente debido al intercambio con los iones H_3O^+ que hay en la humedad del aire.
- Los reactivos comerciales de NaOH a menudo están contaminados con iones Ca^{2+} . Estos iones se concentran en la superficie del metal durante el tratamiento con NaOH y suprimen la liberación de los iones Na^+ , disminuyendo así la capacidad de formación de apatita.

7.1.1.2. Con NaOH, CaCl_2 y tratamientos térmicos.

Estos problemas pueden mejorarse reemplazando el titanato de sodio por el titanato de calcio. Sin embargo, el titanato de calcio no puede ser inducido a formarse en la superficie simplemente reemplazando la solución de NaOH en los tratamientos descritos anteriormente por una solución de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, ya que la solubilidad del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en agua no es lo suficientemente alta. Es por ese motivo por el cual la gran mayoría de procesos llevan a cabo con una solución de CaCl_2 .

En este caso el método consiste en tratar la superficie de titanio con esa solución de CaCl_2 a 40°C durante 24 horas después del ataque con NaOH. El tratamiento con la solución de CaCl_2 provoca el reemplazo de los iones de Na^+ y H^+ por iones de Ca^{2+} . Posteriormente, el titanato de hidrogeno y calcio pasa a ser titanato de calcio al someterse al tratamiento térmico. Por último, después del tratamiento térmico, se sumerge la pieza en agua a 80°C durante 24h [79]. A partir de ese momento, si se somete a la pieza al contacto con SBF comienza la formación de apatita y tarda entre 1 y 3 días en formarse al 100%.

Recientemente se han realizado algunos estudios en los que se pone de manifiesto que una la malla de titanio sometida al presente tratamiento exhibe una mayor unión ósea que una malla de titanio sometida a los tratamientos simples de NaOH y calor [80].

7.1.2. Tratamiento con H₂SO₄, HCl y tratamientos térmicos

Los tratamientos ácidos y térmicos también son eficaces para inducir la capacidad de formación de apatita y la osteointegración. Algunos implantes dentales de aleaciones de titanio se pueden someter a un tratamiento mixto de ácido H₂SO₄ y HCl para promover la osteointegración al conseguir con esos tratamientos obtener una superficie rugosa [85].

Este método consiste en someter la pieza a tratamientos de calor a diferentes temperaturas durante una hora después de haberla sometido a un tratamiento con una mezcla de 66,3% H₂SO₄ y 10,6% HCl a 70°C durante 1 h. La superficie cargada positivamente es capaz de adsorber selectivamente los iones fosfato cargados negativamente que se encuentran en el SBF. A medida que los iones de fosfato se acumulan, la superficie se carga negativamente y se combina con los iones de calcio cargados positivamente, formando rutilo en su superficie. Como resultado se obtiene que se comienza a formar apatita en la superficie en contacto con SBF al cabo de 1 día cuando se trata con calor a 500-650°C. Este proceso, se puede observar en la Figura 19.

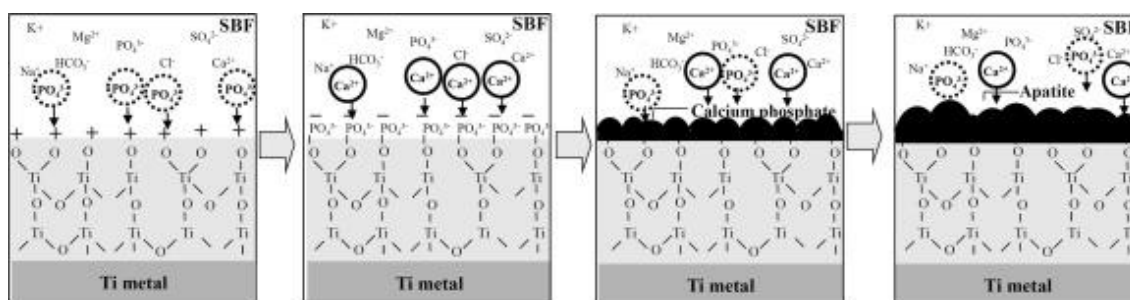


Figura 19. Proceso de formación de apatita sobre una superficie de titanio sometida a tratamientos mixtos de ácido y calor.[61]

7.1.3. Recubrimientos a base de péptidos

Otra manera de activar la superficie del implante para favorecer la osteointegración se puede hacer mediante péptidos absorbidos o unidos covalentemente a la superficie.

Algunas moléculas como la fibronectina y la vitronectina se han estudiado para ser usadas en la superficie de los implantes de aleaciones de titanio. Ambas moléculas se encuentran en la matriz extracelular (ECM) de diversos tejidos y en la sangre circulante. Algunos ensayos realizados in vitro después del recubrimiento con esas biomoléculas muestran un aumento de la adhesión celular y una mejora de la proliferación y diferenciación de osteoblastos, es decir, una mejora de la osteointegración del implante respecto a los de aleaciones de titanio sin recubrir [61]. Sin embargo, la unión de estas moléculas osteoinductoras es débil y como consecuencia de esa débil unión, pueden desprenderse con facilidad. Es por este motivo por lo que se recurre a enlaces covalentes logrando la

unión de las proteínas al sustrato a través de moléculas puente para mejorar el proceso de regeneración ósea [87].

A continuación, se cita un artículo en el que se abordan dos estrategias diferentes para mejorar la osteointegración en titanio poroso obtenido a partir de Space Holder con partículas de NaCl como espaciadores. En primer lugar, se realiza un tratamiento termoquímico inorgánico y por otro lado un recubrimiento orgánico por adsorción de péptidos

Ortiz-Hernandez, M., Rappe, K. S., Molmeneu, M., Mas-Moruno, C., Guillem-Marti, J., Punset, M., ... & Gil, J. (2018). Two different strategies to enhance osseointegration in porous titanium: Inorganic thermo-chemical treatment versus organic coating by peptide adsorption. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2574.

Después de realizar los ensayos, se llega a la conclusión que el recubrimiento con péptidos no muestra ventajas respecto al tratamiento termoquímico. La principal diferencia que se obtiene es que el tratamiento termoquímico es más eficiente en las áreas externas y periféricas del implante, asegurando una mejor fijación primaria. En las zonas internas, el tratamiento con péptidos produce mejores resultados ya que puede mejorar el crecimiento óseo dentro del material poroso respecto al tratamiento termoquímico.

7.1.4. Tratamientos con factores de crecimiento

Otra solución al problema de la osteointegración es la utilización de diferentes hormonas implicadas en el metabolismo óseo que podrían favorecer un rápido y adecuado crecimiento óseo [88]. Existen, en concreto, dos moléculas de las que se ha valorado muy seriamente su aplicación en determinadas patologías óseas; la melatonina (MLT) y de la hormona de crecimiento (HG).

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona principalmente sintetizada y secretada por la glándula pineal. Esta hormona se libera durante la noche ya que la luz evita la activación de la glándula pineal, produciéndose una inhibición en la síntesis de melatonina. Dentro de las variadas funciones de la melatonina está reconocida su acción estimuladora de la formación ósea. A concentraciones micro molares, la melatonina estimula la proliferación y la síntesis in vitro de fibras de colágeno tipo I en osteoblastos humanos [89]. Es por ese motivo por el que se podría considerar la melatonina para usarla en recubrimientos para obtener superficies bioactivas en implantología.

Por otro lado, la hormona de crecimiento es un péptido de una sola cadena con 191 aminoácidos, que es secretado por la adenohipófisis¹³. La producción de la hormona de crecimiento es regulada casi exclusivamente por el sistema nervioso central. Esta hormona

¹³ Def RAE: Lóbulo anterior de la hipófisis, que segrega, entre otras, la hormona de crecimiento.

es una de las sustancias reguladoras más importantes en el crecimiento de hueso y en el remodelado de hueso vivo y puede inducir la proliferación y la diferenciación de osteoblastos [90].

En 1969 se demostró por primera vez el aumento de la masa de hueso después de someterse a un tratamiento con hormonas de crecimiento en perros [91]. De la misma manera, se ha demostrado un aumento la densidad mineral ósea, en individuos de más de 60 años después de seis meses del tratamiento con esta hormona [92]. Por lo tanto, la hormona de crecimiento puede estimular el “turnover” del hueso, aumentando el número de factores que participan en la reabsorción y formación de hueso.

A la vista de lo expuesto anteriormente, queda clara la acción local que sobre el metabolismo óseo ejercen estas dos moléculas. Actualmente, estas metodologías se siguen estudiando para conseguir usarlas eficientemente y conseguir mejorar la osteointegración de los implantes.

7.1.5. Recubrimientos con hidrogeles

Otra de las técnicas que actualmente se está estudiando y se podría llegar a usar es la realización de recubrimientos con hidrogeles biodegradables ya que poseen unas propiedades clave para aplicaciones biomédicas, entre las que destacan alta biocompatibilidad y biodegradabilidad. A estos hidrogeles, se les pueden incorporar biomoléculas u otros factores de crecimiento con la finalidad de potenciar la regeneración ósea. Además de estas biomoléculas citadas, también se pueden introducir distintos fármacos [93] para ayudar a la curación del paciente como agentes antibacterianos que prevengan, por ejemplo, la periimplantitis¹⁴ que es uno de los problemas más comunes en cuanto a implantes dentales.

7.1.6. Recubrimientos con vidrios bioactivos

Otra forma de aumentar la biocompatibilidad es con recubrimientos con vidrios bioactivos. Los vidrios bioactivos son una buena opción ya que tienen buenas propiedades de integración con el tejido humano y facilitan la regeneración de estos. (Hechos demostrados “in vitro” e “in vivo” [66]). Como material de recubrimiento, pueden facilitar la formación de apatita en las interfaces hueso-implante. Además de eso, son capaces de regular o inhibir la corrosión de los metales del implante en contacto con los fluidos fisiológicos.

El Bioglass 45S5 o fosfosilicato de sodio y calcio aún en uso, fue uno de los primeros vidrios bioactivos. Es un vidrio compuesto específicamente por 45% en peso de SiO₂, 24.5% en

¹⁴ La periimplantitis es un proceso inflamatorio que afecta a los tejidos que rodean al implante dental y que ocasiona una pérdida del soporte óseo en el que se ha integrado.

peso de CaO, 24.5% en peso de Na₂O y 6.0% en peso de P₂O₅, Fue descubierto por el profesor Larry Hench en la década del 1960 y sigue siendo uno de los más estudiados [63]. Los recubrimientos compuestos de Bioglass se obtienen por co-deposición electroforética y se caracterizan por su capacidad de promover una rápida y durable unión química con el tejido óseo. A parte, la flexibilidad de su composición permite la capacidad de introducir funcionalidades adicionales como la mejora del crecimiento óseo gracias al estroncio [64], o un carácter antibacteriano gracias a la plata [65].

Uno de los principales problemas que presentan los vidrios bioactivos es su elevada fragilidad y su poca elasticidad. Para mejorar esos aspectos, se les puede incorporar un polímero sintético conocido como policaprolactona (PCL). Cuando se incorpora a la mezcla de compuesto de vidrio, el PCL actúa como un material orgánico debido a su biocompatibilidad y biodegradación y exhibe cualidades similares a un polímero natural presente en el hueso, el colágeno, conocido principalmente por mejorar la elasticidad y la adhesión celular. Los estudios determinaron que el compuesto de vidrio PCL-Bioglass que contenía 75% en peso de vidrio bioactivo, es un compuesto prometedor capaz de participar en la aplicación de ingeniería de tejido óseo [71].

7.1.7. Recubrimiento de vitrocerámica

Las vitrocerámicas, igual que los vidrios bioactivos, son otra forma de aumentar la biocompatibilidad entre implante y hueso. Uno de los materiales de recubrimiento de vitrocerámica de uso común es la apatita-wollastonita (AW). La wollastonita es un silicato de calcio y está compuesta en un 48.3% de óxido de calcio (CaO) y en un 51.7% de dióxido de silicio (SiO₂) [67]. La wollastonita por si sola tiene la capacidad de unirse espontáneamente al hueso sin la formación de tejido fibroso, mediante la formación de una capa de hidroxiapatita [68].

Por lo tanto, el sistema de vitrocerámica AW, que también fue desarrollado por el profesor T. Kokubo, ha demostrado que tiene buenas propiedades mecánicas, físicas y biológicas.

7.1.8. Recubrimiento con polímeros

Además de los vidrios bioactivos y las vitrocerámicas, algunos polímeros se usan comúnmente como materiales de recubrimiento para favorecer la estabilidad química, la bioactividad y la formación de hidroxiapatita en la superficie [69]. Uno de los polímeros más usados para aplicaciones biomédicas es el polisacárido quitosano. El quitosano es un polímero catiónico natural que se deriva de la quitina natural. La quitina se puede encontrar en la corteza y las conchas de cangrejos, langostas o mariposas y también en las paredes celulares de los hongos. El quitosano se ha utilizado ampliamente para preparar recubrimientos sobre sustratos metálicos por deposición electroforética (EPD) [70]. Algunos estudios realizados en tibias de conejo demostraron que los implantes con recubrimientos

de quitosano son capaces de estimular la formación de hidroxiapatita favoreciendo la osteoconducción, la osteointegración y la osteoinducción [72].

7.2. TÉCNICAS PARA MEJORAR EL COMPORTAMIENTO A LA CORROSIÓN

Otro aspecto que deteriora la bioactividad de los implantes y que implica no se produzca una buena osteointegración es la liberación de partículas que provocan que el material sufra corrosión.

Las técnicas utilizadas para aumentar la resistencia a la corrosión incluyen la deposición de recubrimientos delgados y uniformes como podrían ser los explicados anteriormente o el desarrollo de una capa estable de óxido de titanio.

La formación de una capa de óxido en la superficie metálica desempeña un papel importante para favorecer la pasivación del implante [73]. Gracias a esa capa de óxido superficial se puede prevenir la corrosión y, por lo tanto, prolongar la vida de los implantes en el cuerpo humano. Además, la capa superficial de óxido en los implantes metálicos también juega un papel vital para la biocompatibilidad de los tejidos. Dicha pasivación se puede mejorar modificando el grosor, la morfología o la composición química de la capa de óxido utilizando diferentes tratamientos [74]. La pasivación para mejorar las propiedades superficiales de los metales biocompatibles puede realizarse térmicamente, electroquímicamente, o en ácido nítrico [75].

De esta forma, mejora el rendimiento de biocompatibilidad ya que permite que el implante tenga mayor resistencia al desgaste y resistencia a la corrosión por medio de la formación de capas de TiO_2 y por medio de la capa de TiN respectivamente tal y cómo se puede observar en la Figura 20.

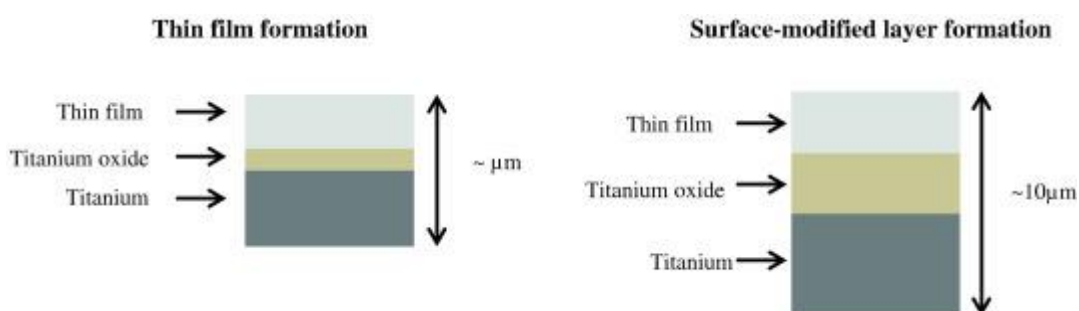


Figura 20. Formación de capas de óxido de titanio y nitruro de titanio en la superficie para mejorar la biocompatibilidad del material metálico [97].

7.3. TRATAMIENTOS PARA FAVORECER EL COMPORTAMIENTO ANTIBACTERIANO

La aparición de infecciones sigue siendo una de las limitaciones principales para el éxito en implantología.

Antes de conocer más en profundidad los tratamientos, se deben conocer las familias de bacterias más comunes en este tipo de infecciones, entre las que se encuentran las siguientes:

- La *Staphylococcus*, en mayor medida la *Staphylococcus aureus* y la *Staphylococcus epidermidis*, es causante del 70% de las infecciones.
- La *Pseudomona aeruginosa* que engloba el 8% de las infecciones [94].

Los antibióticos orales que se usan para pacientes con infecciones a causa de los implantes no son completamente satisfactorios debido a su efecto sistémico, más que local, en el área infectada y su efecto en otros órganos dentro del cuerpo. Por lo tanto, para poder tratar con eficacia las infecciones se están utilizando recubrimientos con agentes antibacterianos o con antibióticos que hacen que la curación sea más eficaz.

7.3.1. Tratamiento de Kokubo con incorporación de agente antibacteriano

El tratamiento de Kokubo explicado anteriormente, puede presentar algunas modificaciones. Se ha demostrado que varios tipos de iones metálicos como estroncio (Sr^{2+}), magnesio (Mg^{2+}), plata (Ag^+), zinc (Zn^{2+}) y galio (Ga), entre otros, pueden ser incorporados en la superficie del titanio mediante la modificación del método de Kokubo convencional para obtener recubrimientos bioactivos, antibacterianos o ambos.

Estos iones pueden incorporarse en el titanato de calcio siendo agregados en la solución de CaCl_2 del segundo tratamiento o en el agua caliente del tratamiento final [81-83]. A continuación, se detallan algunas de las posibles modificaciones que se pueden realizar al método de Kokubo convencional.

Esta primera modificación consiste en utilizar una solución mixta de 50 ml de CaCl_2 y 50 ml de SrCl_2 a 40° C durante 24h después del tratamiento con NaOH. Posteriormente, se somete la pieza a un tratamiento térmico a 600°C y finalmente, se trata en una solución de SrCl_2 1M a 80°C durante 24 h.

Este tratamiento permite incorporar estroncio en el recubrimiento obtenido mejorando la

bioactividad y promoviendo que el tiempo de unión entre implante y hueso sea menor ya que el crecimiento del hueso circundante mejorará con la liberación de los iones Sr^{2+} .

Por otro lado, se puede usar una solución de AgNO_3 después del tratamiento de NaOH [84]. Con este tratamiento se consigue que los iones de Ag^+ se incorporen al titanato de calcio y, en consecuencia, se conforme un potente efecto antibacteriano contra *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, hoy en día la plata ha sido reconocida como citotóxica en concentraciones elevadas y pese a que se sigue usando en concentraciones moderadamente reducidas, recientemente se ha retirado de muchas aplicaciones médicas en las que era un material predominante [95].

Otro de los materiales que presenta buenas propiedades antimicrobianas es el galio. Estas propiedades se descubrieron hace casi un siglo [96], pero como consecuencia de la aparición de los antibióticos no se continuó investigando hasta hace unos años. Estudios recientes han reportado la capacidad antibacteriana de los iones Ga para combatir infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos como pueden ser las encontradas en la formación del biofilm¹⁵ en implantes.

Algunos estudios realizados han demostrado que la modificación superficial mediante el tratamiento termoquímico basado en el proceso de Kokubo en el que se incorpora nitrato de galio es viable para obtener en la superficie titanato de calcio con galio [61]. Recientes publicaciones han confirmado la mejora de bioactividad en presencia de Galio mediante la formación de una capa de apatita tras sumergir las muestras tratadas en SBF. Además, se observó que un aumento de concentración de nitrato de galio acelera la formación de apatita además de confirmar el poder antibacteriano del galio.

En la Figura 21 se muestran unas imágenes del SEM de un estudio realizado [61] en las que se pone de manifiesto que al aumentar el número de días en los que distintas muestras con galio están en contacto con fluido fisiológico, la formación de apatita aumenta y, además, a mayor concentración de nitrato de galio la formación del recubrimiento de apatita es más rápida.

¹⁵ El biofilm es la forma que adquieren las bacterias para hacerse fuertes, protegerse y seguir creciendo. Es decir, es el modo cómo las bacterias se unen para sobrevivir. Este tipo de asociación, según los estudios, no ocurre por azar sino todo lo contrario. La asociación entre las diferentes bacterias parece obedecer a una respuesta especializada capaz incluso de generar “formaciones que poseen canales de circulación de los nutrientes” que necesitan para su supervivencia y que, además” les permiten eliminar los desechos metabólicos”.

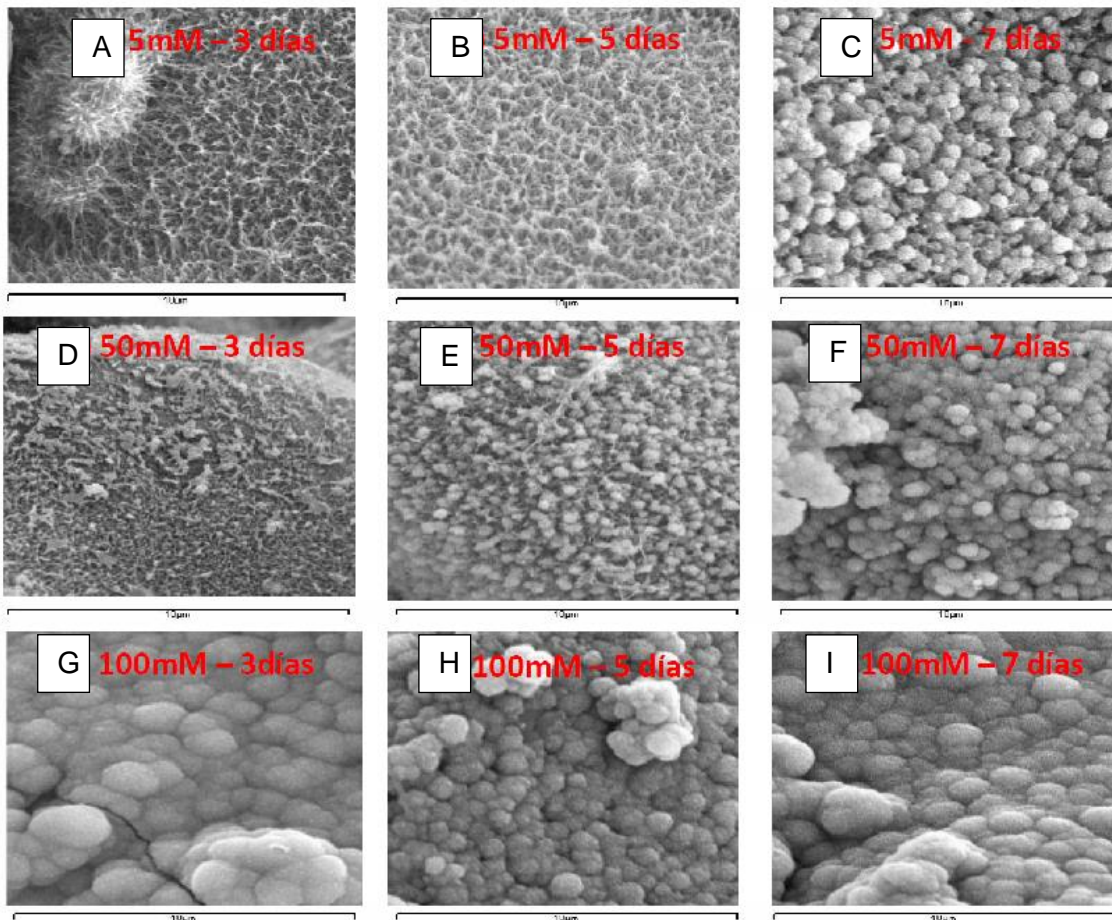


Figura 21. Imágenes del SEM a 10.000x de la superficie de muestras inmersas en SBF con distintas concentraciones de Ga (NO₃)₃. A) 5mM 3 días. B) 50mM 3 días. C) 100mM 3 días D) 5mM 5 días. E) 50mM 5 días. F) 100mM 5 días. G) 5mM 7 días. H) 50mM 5 días. I) 100mM 7 días [61].

7.3.2. Métodos de administración de fármacos basados en PLA

Por otro lado, en las últimas décadas, se han desarrollado métodos alternativos que implican sistemas de administración lenta de fármacos basados en ácido poliláctico biodegradable y microesferas de hidroxiapatita cargadas con antibióticos para prevenir la infección postoperatoria.

Este nuevo sistema de administración de fármacos basado en un biocompuesto de película delgada de ácido poliláctico (PLA) contiene un antibiótico, gentamicina (Gm) que se carga en microesferas biocerámicas de hidroxiapatita (HAp) designadas como PLA-HAp-Gm. Esa película PLA-HAp-Gm previene con éxito el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y se puede obtener mediante métodos de recubrimiento por inmersión y rotación [78].

En la Figura 22, se puede observar un experimento realizado sobre discos de Ti6Al4V anodizados térmicamente. En primer lugar, La Figura 22A muestra un disco de Ti6Al4V sin

recubrimiento en el centro y no se observa ninguna zona de reacción antibacteriana clara. Estos resultados muestran que sin gentamicina (Gm) la bacteria crece libremente en superficies de aleación de titanio desnudas. La Figura 22B, C y D ilustran el resultado para discos Ti6Al4V recubiertos con 5%, 10% y 20% de PLA-HAp-Gm respectivamente. En estos casos, las zonas de reacción antibacteriana alrededor de los diferentes biocompuestos de PLA son claramente visibles. El tamaño del área de estas zonas se midió para determinar la eficiencia del antibiótico a diferentes concentraciones.

El gráfico de la Figura 22E representa una comparación del tamaño de la zona de reacción antibacteriana entre el disco Ti6Al4V sin recubrimiento y las muestras de Ti6Al4V recubiertas con 5%, 10% y 20% de PLA-Gm- (HAp-Gm). Mientras que la zona para la muestra recubierta con 5% de PLA-Gm- (HAp-Gm) es de 6 cm², es de 7,6 cm² para la muestra recubierta con 10% de PLA-Gm- (HAp-Gm) y 9,2 cm² para la muestra recubierta con PLA-Gm- (HAp-Gm). La diferencia comparativa muestra claramente el efecto de diferentes biocompuestos de porcentaje de Gm sobre *Staphylococcus aureus* después de 16 horas de incubación.

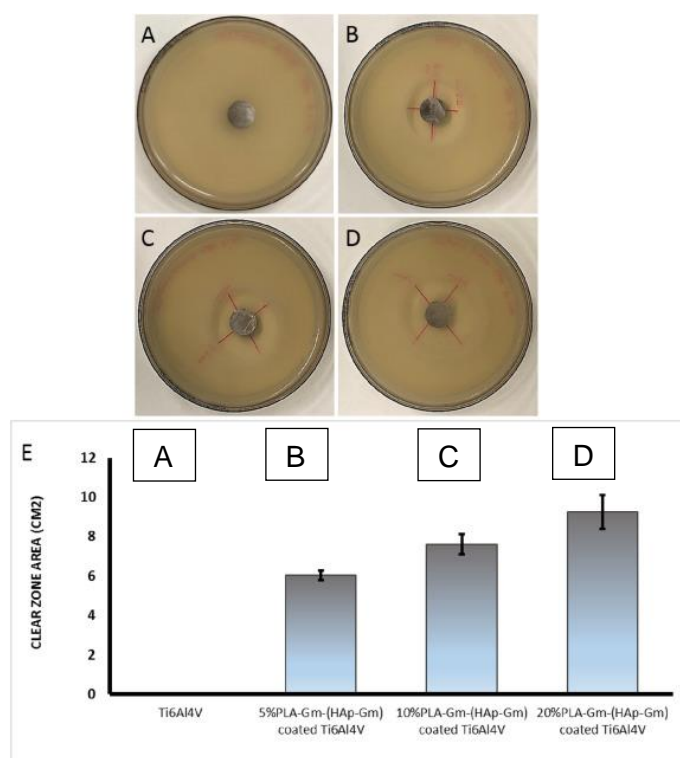


Figura 22. Los resultados de la prueba antimicrobiana para diferentes composiciones de antibiótico en discos de Ti6Al4V [101]. A) Disco sin recubrimiento. B) 5%. C) 10%. D)20%.

A continuación, se incluye un artículo en el que estudian recubrimientos de polihidroxialcanoatos (PHAs) cargados de antibióticos sobre las muestras de titanio mediante técnicas de recubrimiento por inmersión.

Rodríguez-Contreras, A., García, Y., Manero, J. M., & Rupérez, E. (2017). Antibacterial PHAs coating for titanium implants. *European Polymer Journal*, 90, 66-78.

En este estudio se realizaron determinaciones de la inhibición del crecimiento bacteriano tanto con bacterias grampositivas como con bacterias gramnegativas. Todos los casos probados muestran una inhibición del crecimiento de ambos microorganismos.

A continuación, en la Figura 23 se muestran diferentes tamaños de diámetro de la zona de inhibición después de 24, 246 y 480h.

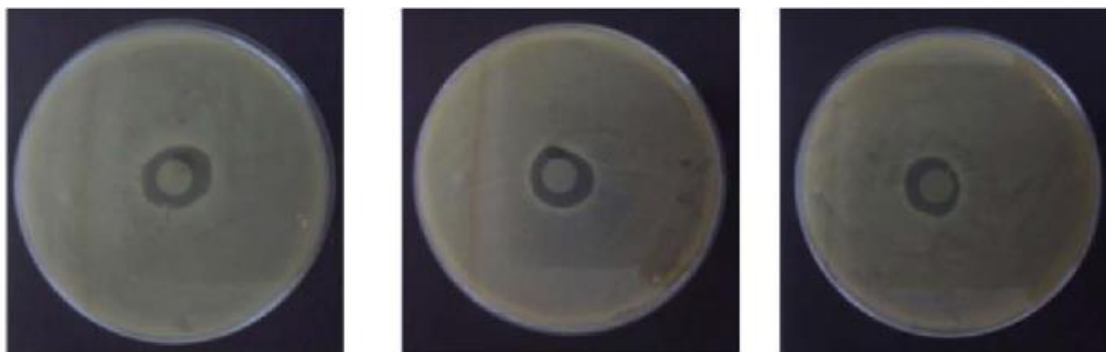


Figura 23. Distintos tamaños de diámetro de la zona de inhibición después de A) 24h, B) 246h y C) 480h de incubación en condiciones fisiológicas a 37 °C.

En particular, después de 20 días (480 h) de incubación, los recubrimientos proporcionan a las superficies de Ti un efecto antibacteriano significativo.

Además, se demuestra que hay un ligero aumento del diámetro de la zona de crecimiento inhibitorio cuando la concentración de gentamicina es mayor y también cuando aumenta el número de recubrimientos por inmersión. Se puede concluir, por lo tanto, que el diámetro del halo es proporcional al porcentaje de concentración de gentamicina y al número de inmersiones.

8. CAPÍTULO VI. Comportamiento a fatiga de estructuras porosas de titanio

En este apartado se va a tratar diferentes aspectos que pueden afectar a la resistencia a fatiga de los implantes hechos con aleaciones de titanio. Debido a la situación en la que se ha llevado a cabo este trabajo, este análisis no se ha podido llevar a cabo experimentalmente y por ese motivo se ha optado por hacer una recopilación de distintos artículos que investigan las variables que determinan la vida a fatiga de los implantes porosos de titanio.

En concreto, el estudio se va a centrar en el análisis de:

- El efecto del porcentaje de porosidad
- El efecto de la rugosidad superficial
- El efecto del grado de pureza del titanio y sus aleaciones
- Tratamientos superficiales basados en el endurecimiento superficial para mejorar la resistencia a fatiga

Antes de estudiar el comportamiento a fatiga, se deben realizar estudios previos para saber a qué nivel de tensiones se tienen que realizar (ya que la resistencia a fatiga también depende del límite elástico y de la resistencia a compresión de ese material). Por ese motivo, antes de evaluar los aspectos estudiados, se cita un artículo en el que se estudian esas dos propiedades para muestras con distintas densidades relativas.

N. Jha, D. P. Mondal, J. Dutta Majumdar, A. Badkul, A. K. Jha, and A. K. Khare, “Highly porous open cell Ti-foam using NaCl as temporary space holder through powder metallurgy route”, *Mater. Des.*, vol. 47, pp. 810–819, 2013.

De la misma forma que en el artículo anterior, en este se preparan estructuras de titanio porosas por pulvimetalurgia, con porosidades que están en un rango entre el 65 y el 80% usando partículas de cloruro de sodio (NaCl) como espaciadores. El polvo de titanio tiene forma esférica con un tamaño promedio de $30\pm 2\ \mu\text{m}$ y pureza del 99,9%. Por otro lado, los cristales de NaCl tienen formas cúbicas y con un tamaño promedio $230\pm 2\ \mu\text{m}$. Los poros resultantes tienen un tamaño promedio de entre 250 y 256 μm . En esta investigación se usa una cantidad variable de polvos de titanio y NaCl para obtener espumas de diferentes densidades relativas que van desde 0,2 hasta 0,333.

A partir de este estudio se obtiene que las estructuras exhiben un límite elástico entre 12 y 30 MPa y módulos elásticos entre 8 y 15 GPa, dependiendo de la densidad relativa de cada una de ellas. Estos resultados se pueden observar en los gráficos que aparecen en las Figura 24 a continuación.

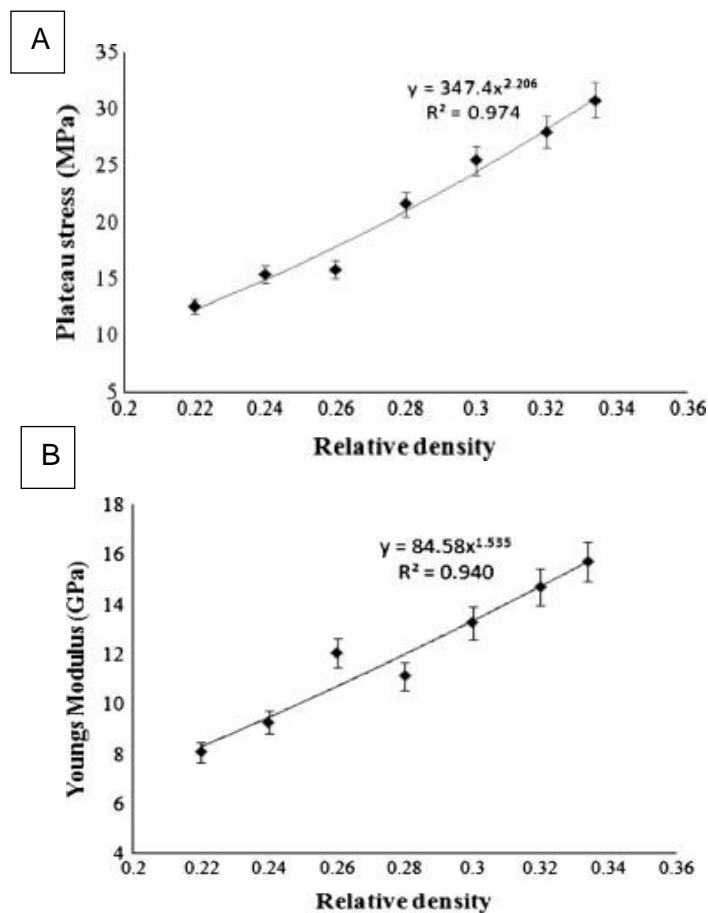


Figura 24. A) relación entre límite elástico y densidad relativa. B) relación entre módulo elástico y densidad relativa.

Estos resultados ponen de manifiesto es el rango de porosidad que se debe tener con tal que las propiedades mecánicas sean lo mas parecidas a las del hueso.

El módulo de Young obtenido para el intervalo de densidades desde 2,2 hasta 0,333 se acerca a los valores correspondientes a los del hueso cortical, los cuales oscilan entre 7 y 30 GPa (Tabla 1).

8.1. EFECTO DEL PORCENTAJE DE POROSIDAD

E. E. Aşık and Ş. Bor, “Fatigue behavior of Ti-6Al-4V foams processed by magnesium space holder technique”, *Mater. Sci. Eng. A*, vol. 621, pp. 157–165, 2015

En el apartado en el que se ha explicado el método de pulvimetalurgia con la técnica del “space holder” se ha hecho referencia a la obtención de estructuras porosas de titanio con espaciadores de NaCl. Además de este material, se han mencionado muchos otros que se

usan también como soporte de espacio. En concreto, en este artículo, las estructuras porosas de Ti6Al4V se producen a través de la pulvimetalurgia con polvos esféricos de 55 μm y polvos esféricos de Mg (usados como espaciadores) de un tamaño entre 250 y 600 μm y con una pureza del 99,82%. Las espumas se produjeron con 3 contenidos diferentes de porosidad, manteniendo la relación de magnesio en un rango de 50–70 % en volumen. Cabe decir que en todos los casos las espumas estaban compuestas de macroporos esféricos e interconectados homogéneamente y microporos irregulares debido a la sinterización insuficiente. Para caracterizar el comportamiento mecánico en condiciones cuasiestáticas se sometieron a pruebas de compresión monotónicas.

Los resultados mostraron límites elásticos en el rango entre 69 a 167 MPa y módulos elásticos entre 4 y 12 GPa, disminuyendo al aumentar el porcentaje de porosidad.

A continuación, se estudiaron las propiedades de fatiga de las espumas Ti6Al4V con diferentes contenidos de porosidad. La respuesta de contracción que se obtuvo después de someter las espumas a la prueba a fatiga se observa a continuación en la Figura 25:

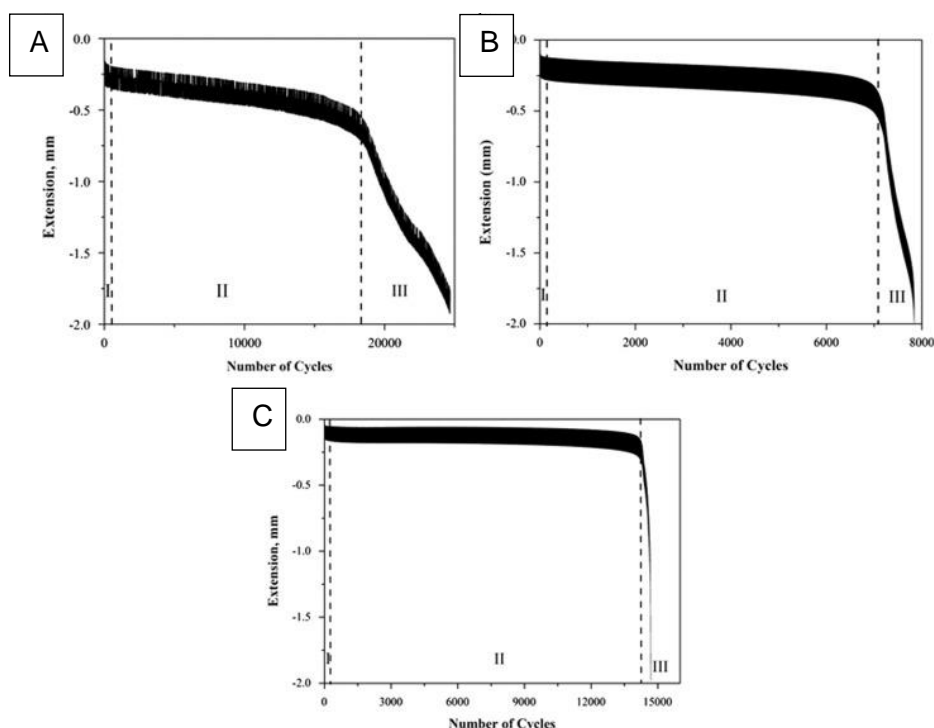


Figura 25. Gráficos de contracción dependiendo del número de ciclos de las espumas procesadas: A) 50 % en volumen. B) 60 % en volumen y C) 70 % en volumen de adición de magnesio.

Además, en la Figura 26 se puede observar que tipo de fallo presentaron cada una de ellas.

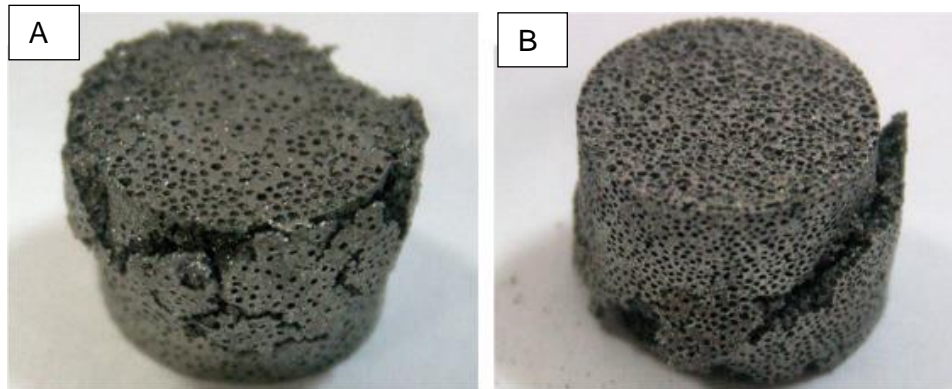


Figura 26. En la imagen A) que corresponde a la pieza con un 60 % en volumen de adición de Mg se observa el fallo debido a un aumento ondulado de la contracción y en la imagen B) que corresponde a un 70 % en volumen de adición de Mg se observa el fallo debido a un aumento rápido y repentino de la contracción.

El tipo ondulado de falla se debe a la generación de múltiples bandas de deformación en la estructura. Con cada onda en la curva la banda de deformación se aplasta o colapsa. Por el contrario, la falla repentina se debe a la acumulación uniforme de tensión en todo el espécimen de prueba y la formación de una sola banda de deformación.

8.2. EFECTO DE LA RUGOSIDAD SUPERFICIAL

Yáñez, A., Fiorucci, M. P., Cuadrado, A., Martel, O., & Monopoli, D. (2020). Surface roughness effects on the fatigue behaviour of gyroid cellular structures obtained by additive manufacturing. *International Journal of Fatigue*, 105702.

En este artículo se investigan los efectos de la rugosidad de la superficie sobre el comportamiento a fatiga de estructuras con elevada porosidad de Ti-6Al-4V de tipo giroide (GCS) obtenidas por fabricación aditiva, en concreto fusión por haz de electrones (EBM).

Se estudian dos tipos de estructuras con una porosidad del 90%; Giroides normales y giroides deformadas (Figura 27A y 27B). La forma de los poros de las estructuras normales es esférica con un diámetro medio de 1.3 mm, mientras que las de las estructuras deformadas son en forma elipsoidal con un diámetro medio de 2.7 mm para el eje longitudinal y de 1,5 mm para el eje transversal.

Para realizar las pruebas de compresión de fatiga se aplica una carga sinusoidal de amplitud constante a una frecuencia fija de 15 Hz y una relación de carga constante ($R = 0.1$). El final de la prueba se define como el momento en que la rigidez de las muestras se reduce en más del 90% o cuando el número de ciclos excede 10^6 . Además, para asegurar los datos

obtenidos, se analizan dos muestras de cada tipo.

En la Figura 27C se observa que para valores entre el 80% y el 50% de la resistencia a la compresión el comportamiento de fatiga de los giroides normales es ligeramente mejor que el de los giroides deformados. Sin embargo, para valores de estrés entre 50% y 20%, el comportamiento de fatiga de ambas estructuras giroideas es bastante similar, obteniendo que los valores de resistencia a fatiga normalizados (resistencia/límite elástico) para 10^6 ciclos, obtenidos de las curvas SN, estuvieron en el rango de 0.21–0.23. Estos resultados tan similares implican que esa diferenciación en la forma de los poros no influye de manera significativa a la resistencia a fatiga.

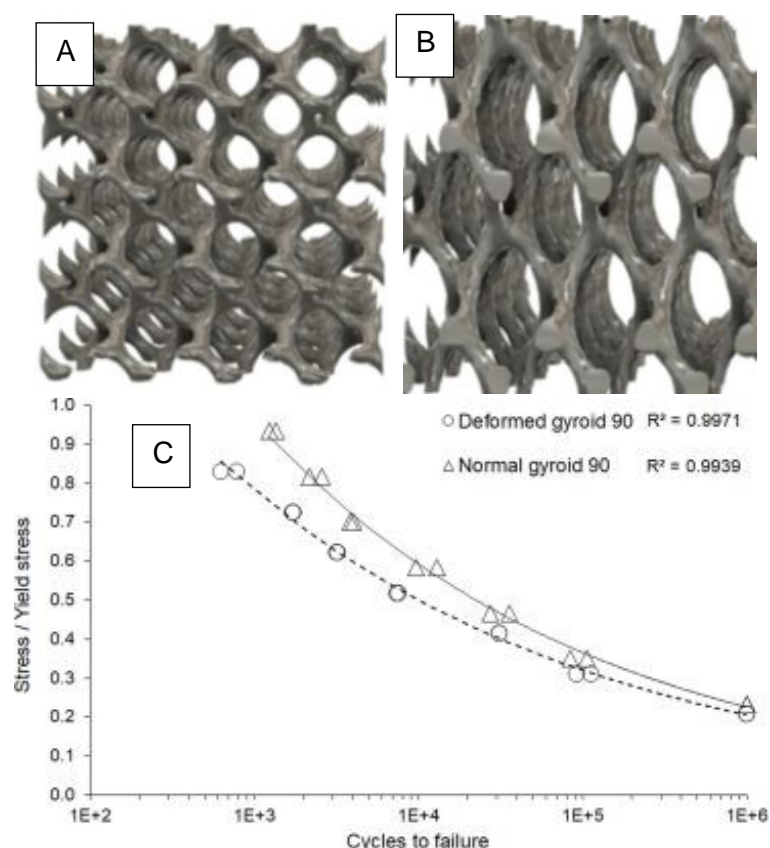


Figura 27. A) Imagen CAD giroides normales. B) Imagen CAD giroides deformadas. C) Curvas SN de estructuras giroides con resistencia a la fatiga normalizada.

Posteriormente al análisis se observa que todas las estructuras se fracturaron por la formación de bandas de corte. Eso indica la creación de un plano más débil que los otros que conduce a la división de las estructuras en dos partes. También se observa que el inicio de la grieta durante la fractura por fatiga se origina en la superficie más rugosa de la pieza. Además, se pueden observar también varias grietas de propagación secundarias, lo que confirma que existen múltiples ubicaciones de origen de grietas en la superficie. Las imágenes de microscopia electrónica de barrido (SEM) reafirman que los inicios de grieta se

encuentran en la superficie (Figura 28).

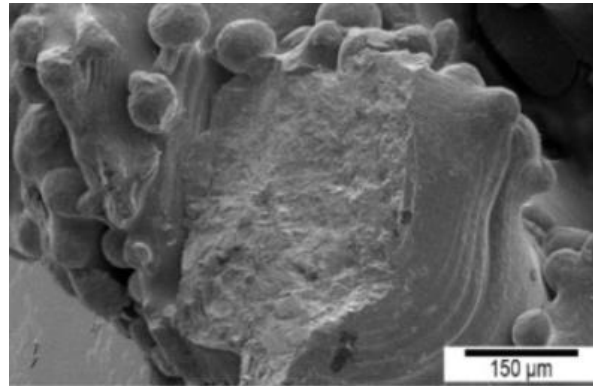


Figura 28. Imagen SEM de una sección fracturada donde los defectos de rugosidad en la superficie actúan como orígenes de grietas.

Por otro lado, se hace un análisis de elementos finitos (FEM). Para este análisis, se implementan las estructuras giroides normales y deformadas y se comparan las tensiones principales máximas en las estructuras porosas con más y menos rugosidad (Figura 29).

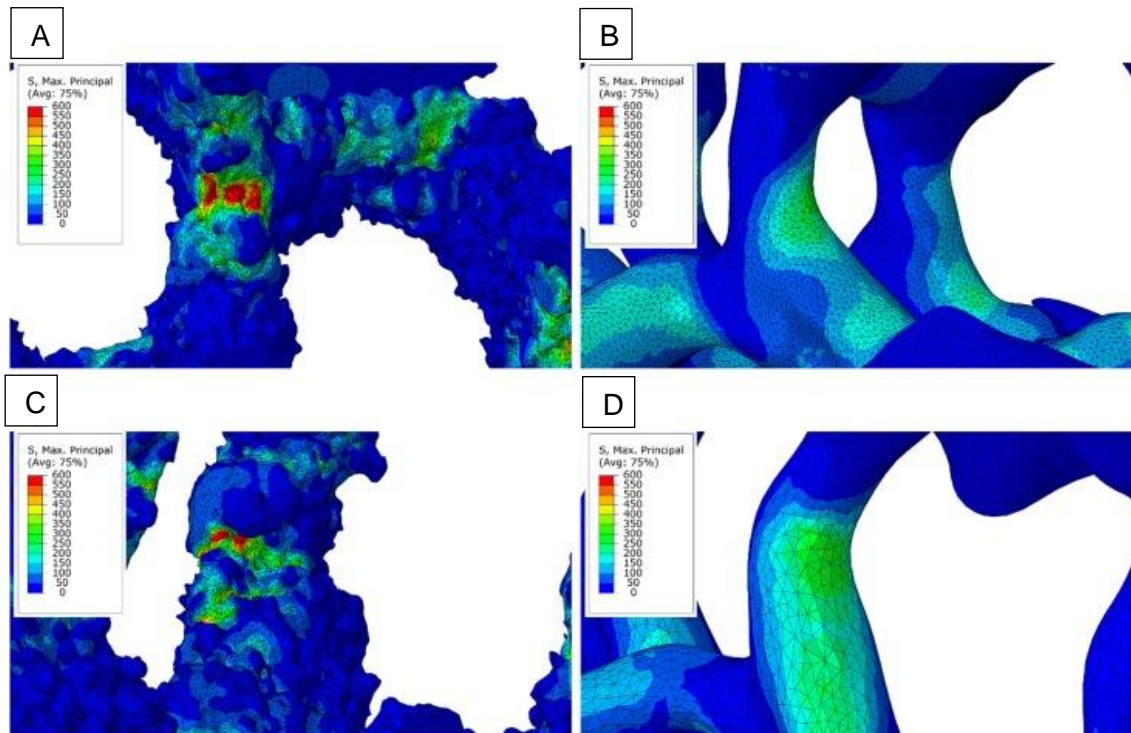


Figura 29. Distribución máxima de estrés principal. A) y B) giroides normales. C) y D) giroides deformadas. (Se usa la misma escala de colores para las cuatro imágenes)

Este análisis muestra que los puntos de máxima tensión se encuentran en algunos defectos superficiales de las muestras. Por lo tanto, se concluye que una excesiva rugosidad de la superficie o defectos superficiales promueven la creación de grietas.

8.3. EFECTO DEL GRADO DE PUREZA

S. Özbilen, D. Liebert, T. Beck, and M. Bram, “Fatigue behavior of highly porous titanium produced by powder metallurgy with temporary space holders”, *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 60, pp. 446–457, 2016

El objetivo de este artículo es Estudiar el efecto de los contenidos de elementos intersticiales (O, N y C) en el comportamiento mecánico a compresión y en la resistencia a fatiga. En este artículo las estructuras porosas de titanio se obtienen a partir de polvos de titanio mezclados con partículas de NaCl que hacen la función de espaciadores para crear macroporos bien definidos. El tamaño de estas partículas oscila entre 355 y 500 μm , que dan como resultados tamaños de poros 100 y 500 μm . Para llevar a cabo el estudio, se preparan tres series distintas (Tabla 9) pero que en todos los casos respetan la proporción de polvo de titanio / soporte de espacio temporal de 30/70 (en% en volumen) y la porosidad de las cuales está en un rango de entre 61 y 65%. La composición química analizada se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Composición química en % en peso de cada una de las tres series usadas para la investigación

Muestra	Contenido (% en peso)			
	Porosidad (%)	Oxígeno	Nitrógeno	Carbón
Serie A	65-65,1	0,336 \pm 0,011	0,0225 \pm 0,003	0,0058 \pm 0,0008
Serie B	64,7-65,1	0,443 \pm 0,004	0,0461 \pm 0,0045	0,0116 \pm 0,0012
Serie C	61	0,580 \pm 0,137	0,007 \pm 0,005	0,076 \pm 0,021

A partir de los ensayos de compresión cuasiestática de las muestras se llega a la conclusión de que el contenido de oxígeno tiene un fuerte efecto en la resistestencia a compresión de las muestras. Además, la concentración de oxígeno también afectó el límite elástico, incrementándose de 41 a 54 MPa cuando el contenido de oxígeno en solución aumentó de 0,34 a 0,44 % y pasó a 67MPa cuando el contenido de oxígeno fue 0,58 %.

En cuanto al comportamiento a fatiga, las curvas de deformación cíclica obtenidas son las mostradas en la Figura 30 y los resultados se muestran en la Tabla 10.

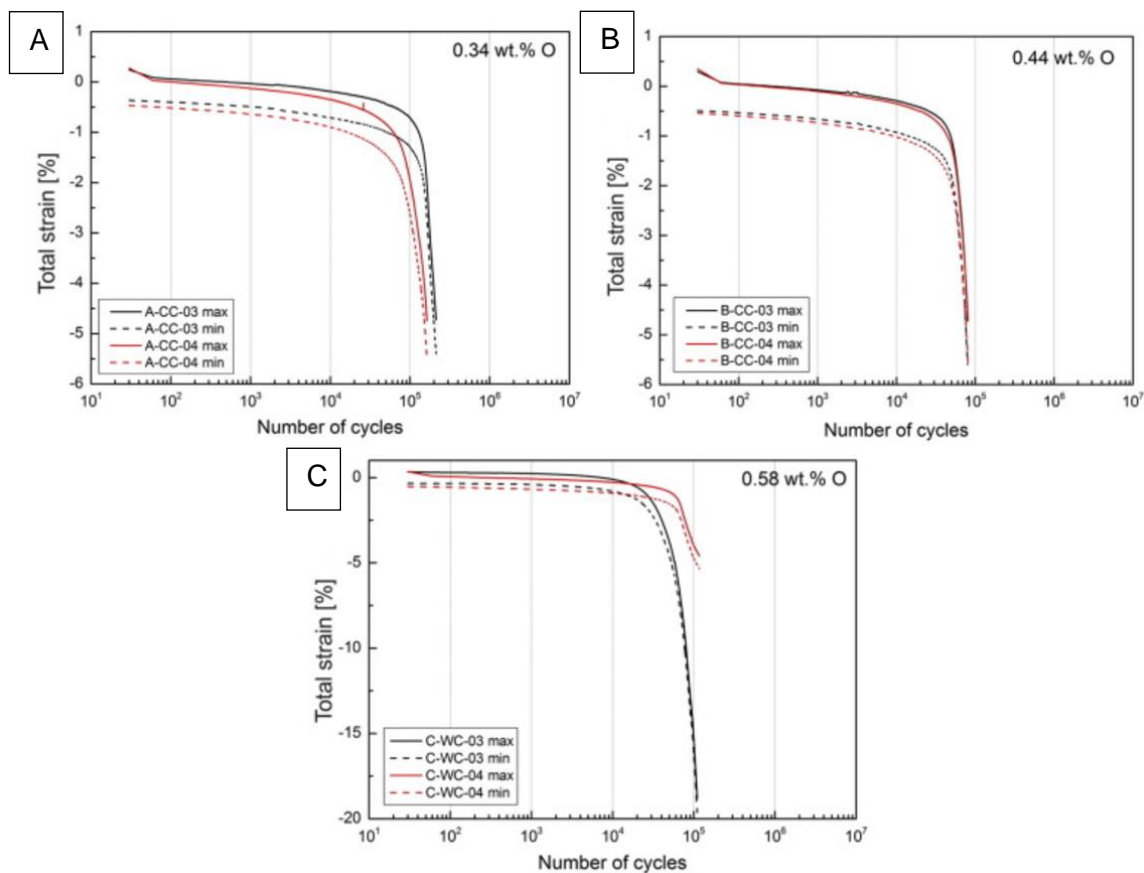


Figura 30. Influencia del oxígeno en la deformación total (%) frente al número de ciclos de muestras de titanio porosas. A) 0,38%. B) 0,44%. C) 0,58%.

Tabla 10. Valor medio número de ciclos hasta que se produce fallo por fatiga de cada una de las series de las muestras y el límite elástico

Muestras	Ciclos fallo (VM)	Límite elástico (MPa)
Serie A	$1,078 \cdot 10^5$	41
Serie B	$5,595 \cdot 10^4$	54
Serie C	$5,685 \cdot 10^4$	67

Estos resultados indican la influencia del contenido de oxígeno en el límite de fatiga, pese a que no se encuentre diferenciación clara entre las muestras de la serie B y la serie C.

Después de la recopilación de todos los datos se observa que cuanto mayor es el contenido de oxígeno, mayor es el límite elástico y la resistencia a compresión. Sin embargo, el comportamiento a fatiga empeora ya que la ductilidad disminuye y por lo tanto se fragiliza el material. Por ese motivo, en el momento en que se inicia una grieta, esta se propaga y la muestra se rompe más fácilmente.

Para la prueba de fatiga, la falla fue causada por una banda de aplastamiento¹⁶ orientada a 30 ° a la dirección de carga. Se observó que las microfisuras se iniciaron principalmente en la superficie rugosa o en los microporos. A continuación, en la Figura 31 se observa la muestra después de la prueba a fatiga y en la Figura 32 una imagen obtenida por microscopía óptica de la muestra también después de la prueba a fatiga.

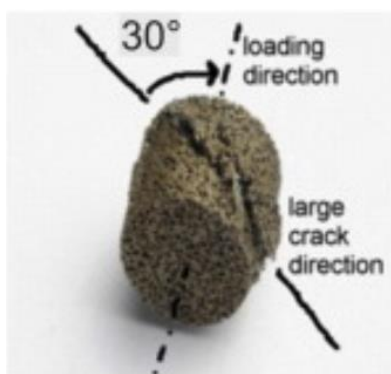


Figura 31. Muestra de la serie C C-WC-03 (0,58 % en peso de O) después de la prueba de fatiga

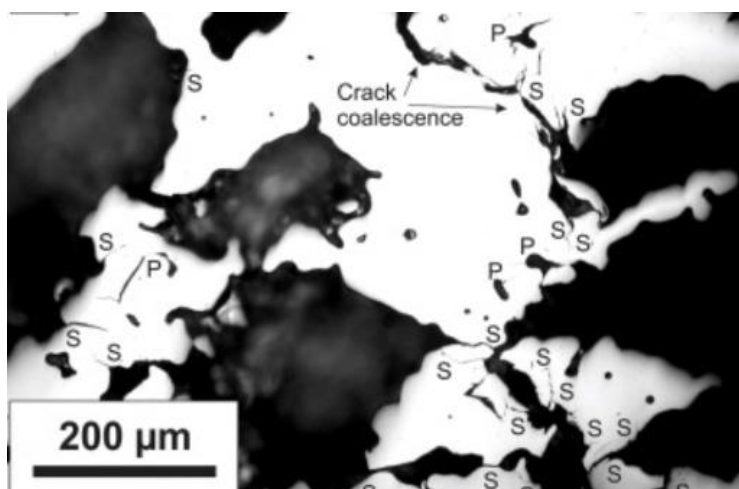


Figura 32. Imagen sección transversal obtenida por microscopía óptica (S = iniciación de grietas por rugosidad de la superficie, P = iniciación de grietas por microporos)

¹⁶ La formación de bandas de aplastamiento es común en las pruebas de fatiga y son causadas por regiones con altas tensiones localizadas, donde, junto con altas concentraciones de dislocación, se inicia la formación de planos de deslizamiento.

Recientemente, se realizó un estudio similar en espumas Ti6Al4V preparadas con soporte de espacio de magnesio, en el que el contenido de oxígeno incrementado de 0.36 a 0.56 % en peso aumentó también la fragilidad del modo de fractura.

8.4. TRATAMIENTO AUMENTO DUREZA SUPERFICIAL

Jin, X., Lan, L., Gao, S., He, B., & Rong, Y. (2020). Effects of laser shock peening on microstructure and fatigue behavior of Ti-6Al-4V alloy fabricated via electron beam melting. *Materials Science and Engineering: A*, 139199.

El choque por láser o *Laser Shock Processing* (LSP¹⁷) es un proceso de postratamiento que se emplea ampliamente para modificar la microestructura de la superficie y las propiedades mecánicas de las piezas construidas por la fabricación aditiva (AM). En este estudio, se investiga la influencia y los efectos del LSP en la microestructura y en el comportamiento a la fatiga de la aleación Ti6Al4V fabricada mediante EBM.

A continuación, en la Figura 33 se pueden observar los resultados obtenidos después de realizar los análisis de resistencia a la fatiga de las muestras antes y después del tratamiento LSP.

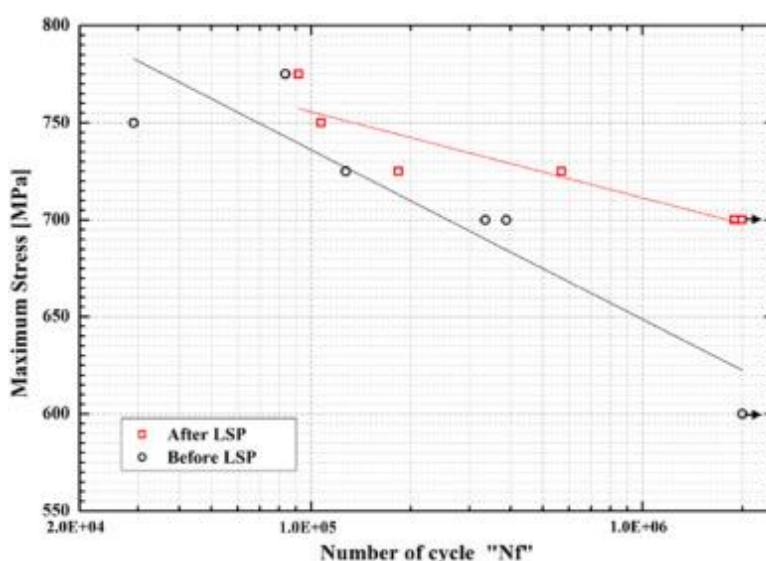


Figura 33. Gráficos SN de muestras de Ti6Al4V EBM antes y después de LSP.

¹⁷ Ver Anexo Laser Shock Processing

La resistencia a la fatiga a los $2 \cdot 10^6$ ciclos aumentó un 17% pasando de 600 a 700 MPa después de LSP, lo que demuestra que el tratamiento LSP mejora sustancialmente el rendimiento a fatiga. Además, la microdureza superficial de las muestras también se vio incrementada en aproximadamente un 11% después del tratamiento.

Los resultados de la microscopía electrónica de transmisión (TEM) revelaron la evolución microestructural de las muestras de EBM durante el tratamiento de LSP. La estructura laminar $\alpha + \beta$ que tenía la muestra preparada cambió y alguna fase β se transformó en α' (estructura HCP similar a la martensita del acero) inducida por la presión del tratamiento LSP. Por otro lado, la fase α restante se presenta en forma de nanogranos, la cual cosa también contribuye al endurecimiento.

En conclusión, se obtuvo certeza sobre el mecanismo de mejora de la fuerza de fatiga por el proceso de choque de láser ya que los efectos del refinamiento del grano de la fase α redujeron el tamaño de grieta preexistente y suprimieron el inicio de la grieta, a la vez que aumentaron el trabajo requerido de fractura por fatiga.

Conclusión

Durante la realización de este proyecto se han ido tratando distintos aspectos que influyen en la obtención de una prótesis que cumpla con todos los requisitos técnicos y biológicos. Se ha comprendido que el éxito de un buen implante se basa en un buen diseño y una fabricación con las técnicas más adecuadas.

Las estrategias que se están investigando para reducir la tasa de fallos de los implantes metálicos están relacionadas con la disminución de la rigidez, la mejora de la bioactividad y la reducción de las infecciones.

Al abordar la investigación de los materiales, se concluye que el titanio y sus aleaciones son los que más se usan para la fabricación de prótesis e implantes ya que son los que mejores prestaciones les confieren.

Uno de los principales motivos por los que el titanio es de los mejores materiales para ser usados en el campo biomédico es por la capa de óxidos que se forma espontáneamente en su superficie, que aumenta la resistencia a la corrosión. Si el material es resistente a la corrosión, hay menos probabilidad de desprendimientos de iones tóxicos para el paciente y de esta forma se evitarán reacciones inflamatorias o posibles alergias.

Otro de los motivos por los que se elige el titanio y sus aleaciones para la fabricación de implantes es su rigidez. El diseño de un implante con un material que le confiera una rigidez demasiado elevada o baja puede provocar el fallo del implante por aflojamiento aséptico. El módulo de Young de las aleaciones de titanio varía entre 63 y 117 GPa, dependiendo qué aleación se utilice. Pese a ser un valor notoriamente superior a los valores que poseen los huesos corticales (7-30 GPa) y trabeculares (0,02- 0,5 GPa), se puede reducir gracias a la porosidad.

Los dos mejores métodos para obtener el grado de porosidad necesario para hacer disminuir el módulo de Young hasta valores cercanos a los del hueso son el Space Holder y la fabricación aditiva. Con el método del Space Holder se obtienen porosidades entre 60 y 70% y con el método de fabricación aditiva porosidades que oscilan el 60%. Ambos métodos muestran muy buenos resultados, pero actualmente, cada vez se está poniendo más de manifiesto la fabricación aditiva ya que permite la obtención de piezas mucho más personalizadas para el paciente y sus necesidades.

La porosidad ideal para los implantes, entre 60 y 70%, se puede conseguir con los dos métodos de fabricación citados anteriormente. También es importante que al menos un 60% de los poros tengan un tamaño mínimo entre 100 y 150 μm , y que estén interconectados, para que se faciliten las actividades celulares como la migración y proliferación de osteoblastos y el transporte del fluido fisiológico, por el que circulan nutrientes y oxígeno necesario para el crecimiento o 'ingrowth' del tejido óseo.

En referencia al crecimiento del tejido óseo, se concluye que es otro de los puntos más relevantes a posteriori a la colocación del implante en el paciente. Es importante que se lleve a cabo una buena integración entre el hueso y el implante para evitar fallos prematuros y, ese proceso, se lleva a cabo gracias a una buena bioactividad en la superficie del implante. Se han desarrollado diferentes técnicas para favorecer la bioactividad pero las más efectivas son los tratamientos termoquímicos desarrollados por T.Kokubo con los que se consigue crear una capa apatítica en la superficie que permite acortar el periodo de la osteointegración del dispositivo.

Los tratamientos basados en el proceso de Kokubo pueden incorporar agentes encargados de mejorar además de la bioactividad, otros aspectos, como por ejemplo el carácter antibacteriano de la superficie, alargando así la vida útil del implante y mejorando la vida del paciente. Actualmente se están realizando estudios que afirman que la incorporación de Galio es viable para obtener estructuras con buena bioactividad y además poder antibacteriano contra *Staphylococcus aureus*. La incorporación de la plata también mejora el carácter antibacteriano de los implantes.

Otro parámetro importante a tener en cuenta es la resistencia a la fatiga. Durante el proyecto se han recopilado distintos artículos en los que se realizan ensayos para determinar posibles variables que afectan a la fatiga, entre las que destacan la porosidad, la rugosidad superficial, el contenido en oxígeno y los tratamientos posteriores.

La rugosidad superficial es otro de los aspectos importantes a controlar ya que el inicio de las grietas durante la fractura por fatiga se origina en las superficies más rugosas de la pieza. Otro aspecto importante también a tener en cuenta es el grado de pureza del titanio utilizado, es decir, su contenido en oxígeno. Cuanto mayor es el contenido de oxígeno, mayor es el límite elástico y la resistencia a compresión de la pieza, pero, sin embargo, el comportamiento a fatiga empeora ya que la ductilidad disminuye y por lo tanto se fragiliza el material. Para poder mejorar el comportamiento a fatiga se pueden aplicar otros tratamientos como el LSP que proporcionan un aumento de la dureza superficial.

Finalmente, una vez realizado el proyecto y habiendo llegado a estas conclusiones, correspondería plantearse futuras mejoras, sobre todo en el campo de la fabricación aditiva debido a los inconvenientes que presenta al ser una técnica tan novedosa dentro del campo de la medicina. Por otro lado, también se podrían plantear investigaciones enfocadas en la búsqueda de nuevas aleaciones de titanio que presenten mejor bioactividad, con propiedades antibacterianas y no citotóxicas.

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mi directora Elisa Rupérez por su supervisión, orientación y asesoramiento durante el proyecto.

Pese a haber realizado el proyecto en unas circunstancias muy distintas a las esperadas debido al estado de alarma a raíz de la pandemia del Covid-19 y haber tenido que cambiar totalmente la orientación y motivación de este trabajo, gracias por estar siempre en contacto vía correo electrónico y por las reuniones vía Skype en las que hemos podido comentar todos los cambios respecto a la idea principal del trabajo. Agradecerle sus excelentes ideas, aportaciones, recomendaciones y correcciones que han hecho de este proyecto una experiencia interesante y satisfactoria.

También agradecer a todos los docentes con los que he compartido lecciones y me han estado aportando sus conocimientos durante esta etapa de mi vida.

Finalmente, agradecer a mi familia y amigos por el apoyo día tras día en estos momentos tan difíciles y por estar ahí en cada uno de los pasos y decisiones de mi vida.

Anexos

SLS, SLM y EBM son las subclasificaciones de las técnicas de fusión de lecho de polvo. En comparación con otras técnicas de AM, SLS, SLM y EBM tienen grandes ventajas en la fabricación de implantes. Estos métodos se pueden usar para fabricar implantes ortopédicos porosos directamente. Además, SLS, SLM y EBM son capaces de fabricar estructuras metálicas con geometría compleja, como estructuras celulares abiertas.

Selective Laser Sintering y Selective Laser Melting (SLS y SLM)

SLS (Selective Laser Sintering) y SLM (Selective Laser Melting) son algunas de las técnicas de AM basadas en láser, que construyen objetos 3D mediante el uso de rayos láser para escanear un lecho de polvo a una velocidad y ubicación predefinidas. El láser fusiona selectivamente los polvos en la superficie, ya sea completamente fundido como láser selectivo de fusión (SLM) o parcialmente fundido como láser selectivo de sinterización (SLS). Después de un proceso de escaneo, el polvo se vuelve a consolidar en forma sólida. Una vez que se completa una capa, la plataforma de construcción se mueve hacia abajo en la dirección z una distancia definida (grosor de la capa) para imprimir otra capa. Este proceso sigue una secuencia de capa por capa hasta que el objeto se imprime completamente.

SLS se puede utilizar para producir nuevas estructuras y piezas mediante la solidificación de polvos en un proceso de capa por capa. Se requiere que el láser proporcione suficiente energía térmica para la sinterización del polvo, donde la temperatura del polvo debe elevarse por encima del punto de fusión de los materiales metálicos. En algunos casos de aplicaciones metálicas en SLS, se introducen materiales aglutinantes, materiales que tienen puntos de fusión bajos, para reducir el punto de fusión, promoviendo así el proceso de sinterización.

SLM es un proceso de fabricación similar al SLS. Sin embargo, existen diferencias entre las dos técnicas en relación con el tipo de materias primas y el proceso de unión. SLS puede usarse para fabricar diferentes tipos de materiales, incluidos polímeros, metales y aleaciones, mientras que SLM puede usarse para fabricar ciertos productos metálicos usados en el campo de la biomedicina como el titanio, el acero inoxidable, las aleaciones de cobalto-cromo y el aluminio. El escaneo láser en SLS implica la fusión parcial y la resolidificación de partículas de polvo, mientras que los polvos se funden completamente en el escaneo láser en SLM.

En la Figura 34, se muestra un diagrama esquemático de una máquina SLM.

La máquina SLM genera un rayo láser de alta energía para fundir completamente las partículas de polvo. Posteriormente, las partículas de polvo fundido se solidificarán rápidamente y formarán la forma de la capa delgada. Una vez que se ha completado la

capa, el cilindro de construcción irá hacia abajo en un espesor predefinido para comenzar la fabricación de otra capa. Como se muestra en la Tabla R, el espesor de la capa de SLM está en el rango de 0.020–0.100 mm. El proceso de impresión se realiza en condiciones controladas y se usa un gas inerte como el argón o el nitrógeno para llenar la cámara de construcción y de esa forma, evitar la oxidación durante el proceso de fabricación.

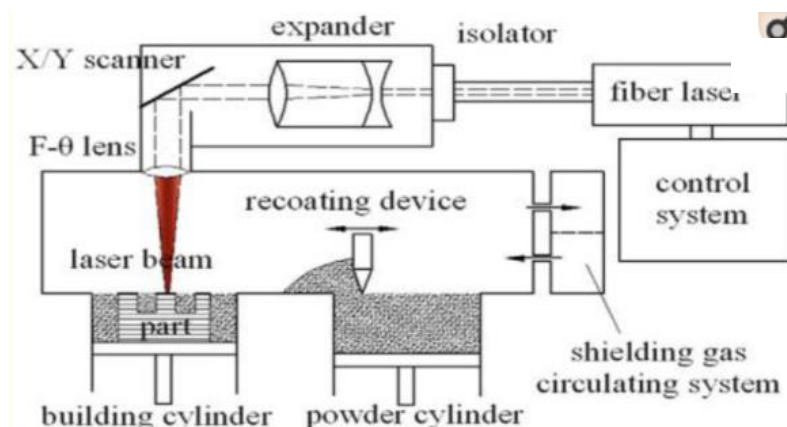


Figura 34. Esquema de una máquina de fabricación SLM [104]

En SLM, las partículas de polvo completamente fundidas pueden proporcionar una unión mejorada entre las partículas y, por lo tanto, mejorar las propiedades mecánicas de los productos. Sin embargo, una de las principales desventajas de SLM es el alto costo inicial. Además, debe tenerse en cuenta que los materiales frágiles deben evitarse para la fabricación de SLM ya que el rápido calentamiento y enfriamiento del polvo de metal quebradizo en el proceso de SLM conducirá a una tensión residual, lo que dará como resultado grietas en las piezas construidas. Además, las piezas construidas por SLM normalmente tienen una superficie rugosa debido a la unión de una gran cantidad de partículas parcialmente fundidas del proceso SLM. Estas partículas inesperadas podrían tener un efecto adverso sobre las propiedades mecánicas, especialmente la resistencia a la fatiga. Por lo tanto, se requieren tratamientos posteriores para mejorar la calidad de las superficies.

Electron Beam Melting (EBM)

EBM es otro proceso avanzado de creación de prototipos basado en fusión de lecho de polvo para la fabricación de productos metálicos. EBM utiliza un haz de electrones para fundir polvos metálicos conductores en un proceso capa por capa. Actualmente, hay varios tipos de polvos metálicos para la fabricación de EBM, entre las cuales destacan las aleaciones Ti6Al4V, las aleaciones de titanio Grado 2 y las aleaciones CoCr. Al igual que otras técnicas de fusión de lecho de polvo, la fabricación de EBM ha abordado algunas de las limitaciones de los métodos convencionales de corte de herramientas y puede usarse para fabricar estructuras y piezas complejas, incluidas piezas porosas con rigidez específica. En 2008 se fabricó con éxito una estructura porosa Ti-6Al-4V por EBM e indicaron que sus modelos habían reducido la rigidez y eran adecuados para el crecimiento óseo [105]. Además, EBM también se considera un proceso rentable para la fabricación de implantes ortopédicos personalizados e instrumentos para dispositivos biomédicos. La técnica EBM emplea un lecho de polvo caliente generalmente calentado, lo que reduce la diferencia de temperatura entre los polvos metálicos y el lecho de polvo, y, por lo tanto, lleva a una tasa de enfriamiento reducida de los polvos fundidos. Sin embargo, en tales circunstancias, el tiempo de procesamiento de EBM podría ser más largo que SLM para enfriar las piezas construidas a temperatura ambiente. Además, las piezas construidas con EBM también exhiben una superficie rugosa debido a la unión de una gran cantidad de partículas parcialmente fundidas que es similar a SLM. Además de esos inconvenientes, esta técnica todavía tiene algunas otras deficiencias críticas con respecto a la estabilidad del proceso, la ocurrencia de delaminación y la baja precisión.

A continuación, en la Figura 35 se muestra el esquema de una máquina de fabricación EBM y en la Tabla 11 se realiza una comparativa entre las técnicas SLM y EBM.

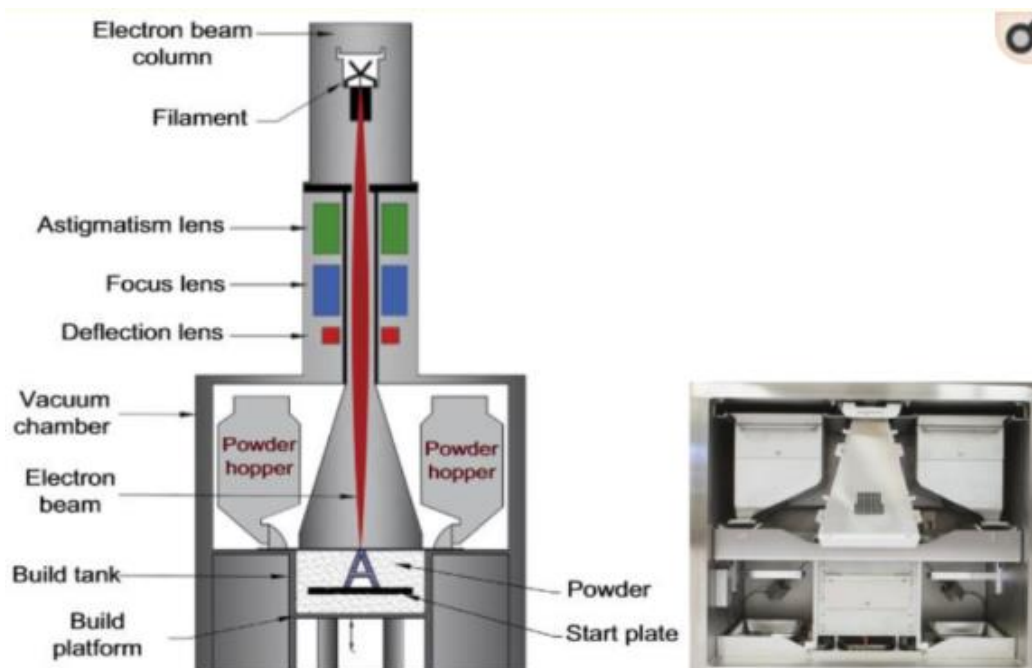


Figura 35. Esquema de una máquina de fabricación EBM y cámara de procesamiento [104]

Tabla 11. Comparativa entre características de SLM y EBM [104]

	SLM	EBM
FUENTE	Uno o más láseres de fibra de 200-1000W	Haz de electrones de alta potencia de 3000W
AMBIENTE DE CÁMARA	Argón o nitrógeno	Vacío
MÉTODO DE PRECALENTAMIENTO DEL POLVO	Plataforma de calentamiento	Escaneo de precalentamiento
TEMPERATURA PRECALENTAMIENTO DEL POLVO (°C)	100-200	700-900
VOLUMEN MÁXIMO DE CONSTRUCCIÓN DISPONIBLE (MM)	500 x 350 x 300	350 x 380 (diámetro x longitud)
VELOCIDAD DE CONSTRUCCIÓN MÁXIMA (CM³/H)	20-35	80

ESPESOR DE LA CAPA(MM)	0.020-0.100	0.050-0.200
TAMAÑO DE LA PISCINA DE FUSIÓN (MM)	0.1-0.5	0.2-1.2
ACABADO SUPERFICIAL (RA)	4-11	25-35
TOLERANCIA GEOMÉTRICA (MM)	± 0.05-0.1	±0.2

Laser Shock Processing (LSP)

El choque por láser (LSP) es una técnica innovadora de tratamiento de superficies, que se aplica con éxito para mejorar el rendimiento de fatiga de componentes metálicos. Después del tratamiento, la resistencia a la fatiga y la vida útil aumentan notablemente debido a la presencia de tensiones residuales de compresión en el material. El aumento en la dureza y el límite elástico de los materiales metálicos se atribuye a los conjuntos de dislocaciones de alta densidad y a la formación de otras fases generadas por la onda de choque.

En la Figura 36 se muestra un esquema de un proceso de LSP en una placa de metal. El proceso se basa en disparar un rayo láser de alta intensidad sobre una superficie generalmente metálica durante un periodo de tiempo muy corto (alrededor de 30ns). En ese momento, la zona calentada se vaporiza y se transforma en plasma por ionización. El plasma continúa absorbiendo la energía del láser hasta el final del tiempo de deposición y la presión generada por el plasma se transmite al material a través de ondas de choque. La interacción del plasma con una superficie metálica sin recubrimiento se define como 'ablación directa', pero generalmente, para obtener una alta amplitud de presión de choque, los procesos de LSP utilizan métodos en los que superficie metálica está recubierta con un material opaco como pintura negra o papel de aluminio, cubiertos por un material transparente como agua destilada o vidrio contra la radiación láser. Este tipo de interacción se llama 'ablación confinada'. Investigaciones recientes han encontrado que, cuando se usa el modo confinado, se pueden generar presiones de plasma cada vez mayores de hasta 5–10GPa en la superficie del metal. Presiones más fuertes pueden mejorar el resultado de LSP con una gran magnitud de tensión residual de compresión a una profundidad más profunda.

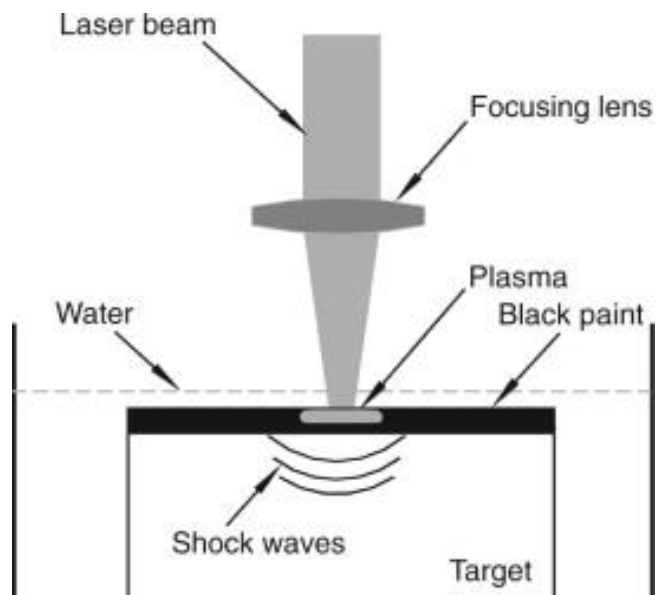


Figura 36. Esquema proceso LSP placa de metal

Bibliografía

- [1] BOSKEY, Adele L. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *BoneKEy reports*, 2013, vol. 2.
- [2] ALCÁZAR, Micaela Pérez. Osteoporosis: Huesos frágiles. *Farmacia profesional*, 2002, vol. 16, no 2, p. 46-52.
- [3] WU, Shuilin, et al. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2014, vol. 80, p. 1-36.
- [4] CAEIRO, J. R.; GONZÁLEZ, P.; GUEDE, D. Biomechanics and bone (& II): Trials in different hierarchical levels of bone and alternative tools for the determination of bone strength. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2013, vol. 5, no 2, p. 99-108.
- [5] TASSANI, Simone. *Evaluation of bone strength: microtomographic techniques*. 2009. Tesis Doctoral. alma.
- [6] LEALI, P. Tranquilli; MEROLLI, Antonio. Fundamentals of biomaterials. En *Biomaterials in Hand Surgery*. Springer, Milano, 2009. p. 1-11.
- [7] CHEN, Qizhi; THOUAS, George A. Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2015, vol. 87, p. 1-57.
- [8] VERMA, Rajesh P. Titanium based biomaterial for bone implants: A mini review. *Materials Today: Proceedings*, 2020.
- [9] KALANTARI, Seyed Mohammad, et al. Biocompatibility and compressive properties of Ti-6Al-4V scaffolds having Mg element. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2015, vol. 48, p. 183-191.
- [10] Aleaciones de titanio biocompatibles para implantes dentales - InfoGeriatría. (2019). [<https://www.infogeriatría.com/articulos/20190205/aleaciones-titanio-biocompatibles-para-implantes-dentales#.XuNY2UUzbZR>]
- [11] ABELLÁN GARCÍA, Antonio; ESPARZA CATALÁN, Cecilia. Un perfil de las personas mayores en España, 2011. Indicadores estadísticos básicos. 2011.
- [12] NIINOMI, Mitsuo. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Materials Science and Engineering: A*, 1998, vol. 243, no 1-2, p. 231-236.
- [13] Las aleaciones de titanio en medicina II - Technalloy. (2016). [<https://technalloy.es/las-aleaciones-de-titanio-en-medicina-ii/>]
- [14] TORRALBA, J. M., et al. Corrosion behaviour of P/M duplex stainless steels made from

- prealloyed and mixed powders. *Journal of materials processing technology*, 1995, vol. 53, no 1-2, p. 433-440.
- [15] CHOI, K.; GOLDSTEIN, Steven A. A comparison of the fatigue behavior of human trabecular and cortical bone tissue. *Journal of biomechanics*, 1992, vol. 25, no 12, p. 1371-1381.
- [16] EBARA, Ryuichiro. Corrosion fatigue crack initiation behavior of stainless steels. *Procedia Engineering*, 2010, vol. 2, no 1, p. 1297-1306.
- [17] AHERWAR, Amit; SINGH, Amit Kumar; PATNAIK, Amar. Cobalt Based Alloy: A Better Choice Biomaterial for Hip Implants. *Trends in Biomaterials & Artificial Organs*, 2016, vol. 30, no 1.
- [18] HEIDEN, Michael; WALKER, Emily; STANCIU, Lia. Magnesium, iron and zinc alloys, the trifecta of bioresorbable orthopaedic and vascular implantation-a review. *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 2015, vol. 5, no 2, p. 1.
- [19] ZHAO, Dewei, et al. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective. *Biomaterials*, 2017, vol. 112, p. 287-302.
- [20] AccessScience Editors. (2015). Biodegradable metal implants. AccessScience. [<https://doi.org/10.1036/1097-8542.BR0601151>]
- [21] PRASAD, Karthika, et al. Metallic biomaterials: Current challenges and opportunities. *Materials*, 2017, vol. 10, no 8, p. 884.
- [22] NAMUR, Ricardo Sanson; REYES, Karla Miriam; MARINO, Cláudia Eliana Bruno. Growth and electrochemical stability of compact tantalum oxides obtained in different electrolytes for biomedical applications. *Materials Research*, 2015, vol. 18, p. 91-97.
- [23] WANG, Na, et al. Study on the anticorrosion, biocompatibility, and osteoinductivity of tantalum decorated with tantalum oxide nanotube array films. *ACS applied materials & interfaces*, 2012, vol. 4, no 9, p. 4516-4523.
- [24] CRISTEA, D.; GHIUTA, I.; MUNTEANU, D. Tantalum based materials for implants and prostheses applications. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov. Engineering Sciences. Series I*, 2015, vol. 8, no 2, p. 151.
- [25] BANSIDDHI, A., et al. Porous NiTi for bone implants: a review. *Acta biomaterialia*, 2008, vol. 4, no 4, p. 773-782.
- [26] OTSUKA, Kazuhiro; REN, Xiabing. Physical metallurgy of Ti–Ni-based shape memory alloys. *Progress in materials science*, 2005, vol. 50, no 5, p. 511-678.
- [27] MORGAN, N. B. Medical shape memory alloy applications—the market and its

products. *Materials Science and Engineering: A*, 2004, vol. 378, no 1-2, p. 16-23.

- [28] ITIN, V. I., et al. Mechanical properties and shape memory of porous nitinol. *Materials characterization*, 1994, vol. 32, no 3, p. 179-187.
- [29] STAIGER, Mark P., et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, no 9, p. 1728-1734.
- [30] ARIFVIANTO, Budi; ZHOU, Jie. Fabrication of metallic biomedical scaffolds with the space holder method: a review. *Materials*, 2014, vol. 7, no 5, p. 3588-3622.
- [31] TORRES, Y.; PAVÓN, J. J.; RODRÍGUEZ, J. A. Processing and characterization of porous titanium for implants by using NaCl as space holder. *Journal of Materials Processing Technology*, 2012, vol. 212, no 5, p. 1061-1069.
- [32] ZHAO, Xingke, et al. Pore structures of high-porosity NiTi alloys made from elemental powders with NaCl temporary space-holders. *Materials Letters*, 2009, vol. 63, no 28, p. 2402-2404.
- [33] ESEN, Z.; BOR, Ş. Processing of titanium foams using magnesium spacer particles. *Scripta Materialia*, 2007, vol. 56, no 5, p. 341-344.
- [34] GÜDEN, Mustafa, et al. Effects of compaction pressure and particle shape on the porosity and compression mechanical properties of sintered Ti6Al4V powder compacts for hard tissue implantation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2008, vol. 85, no 2, p. 547-555.
- [35] TUNCER, Nihan, et al. Investigation of spacer size effect on architecture and mechanical properties of porous titanium. *Materials Science and Engineering: A*, 2011, vol. 530, p. 633-642.
- [36] CHEN, Xiao-Bo, et al. The importance of particle size in porous titanium and nonporous counterparts for surface energy and its impact on apatite formation. *Acta biomaterialia*, 2009, vol. 5, no 6, p. 2290-2302.
- [37] SHARMA, M., et al. PM processed titanium foam: influence of morphology and content of space holder on microstructure and mechanical properties. *Powder metallurgy*, 2013, vol. 56, no 1, p. 55-60.
- [38] KOTAN, Güher; BOR, A. Şakir. Production and characterization of high porosity Ti-6Al-4V foam by space holder technique in powder metallurgy. *Turkish Journal of Engineering and Environmental Sciences*, 2007, vol. 31, no 3, p. 149-156.
- [39] ESEN, Ziya; BOR, Şakir. Characterization of Ti-6Al-4V alloy foams synthesized by space holder technique. *Materials Science and Engineering: A*, 2011, vol. 528, no 7-8,

p. 3200-3209.

- [40] JAKUBOWICZ, J.; ADAMEK, G.; DEWIDAR, M. Titanium foam made with saccharose as a space holder. *Journal of Porous Materials*, 2013, vol. 20, no 5, p. 1137-1141.
- [41] TOFAIL, Syed AM, et al. Additive manufacturing: scientific and technological challenges, market uptake and opportunities. *Materials today*, 2018, vol. 21, no 1, p. 22-37.
- [42] CHUA, Chee Kai; LEONG, Kah Fai. *3D Printing and Additive Manufacturing: Principles and Applications (with Companion Media Pack) of Rapid Prototyping Fourth Edition*. World Scientific Publishing Company, 2014.
- [43] WU, Y. C., et al. Structural design and mechanical response of gradient porous Ti-6Al-4V fabricated by electron beam additive manufacturing. *Materials & Design*, 2018, vol. 158, p. 256-265.
- [44] MURR, L. E. Metallurgy principles applied to powder bed fusion 3D printing/additive manufacturing of personalized and optimized metal and alloy biomedical implants: an overview. *Journal of Materials Research and Technology*, 2020, vol. 9, no 1, p. 1087-1103.
- [45] GAO, Chaohua, et al. Additive manufacturing technique-designed metallic porous implants for clinical application in orthopedics. *RSC advances*, 2018, vol. 8, no 44, p. 25210-25227.
- [46] QIAN, Ma; FROES, Francis H. (ed.). *Titanium powder metallurgy: science, technology and applications*. Butterworth-Heinemann, 2015.
- [47] VAN DIJK, Martijn, et al. Bioabsorbable poly-L-lactic acid cages for lumbar interbody fusion: three-year follow-up radiographic, histologic, and histomorphometric analysis in goats. *Spine*, 2002, vol. 27, no 23, p. 2706-2714.
- [48] BOBYN, J. Dennis, et al. Clinical validation of a structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. *JBJS*, 2004, vol. 86, no suppl_2, p. 123-129.
- [49] JAVAID, Mohd; HALEEM, Abid. Current status and challenges of Additive manufacturing in orthopaedics: an overview. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 2019, vol. 10, no 2, p. 380-386.
- [50] MOK, Sze-Wing, et al. From the printer: potential of three-dimensional printing for orthopaedic applications. *Journal of orthopaedic translation*, 2016, vol. 6, p. 42-49.
- [51] TURNBULL, Gareth, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive materials*, 2018, vol. 3, no 3, p. 278-314.
- [52] BOSE, Susmita; ROBERTSON, Samuel Ford; BANDYOPADHYAY, Amit. Surface

modification of biomaterials and biomedical devices using additive manufacturing. *Acta biomaterialia*, 2018, vol. 66, p. 6-22.

- [53] MANUEL, IVAN ROMERO ROMERO. OBTENCIÓN DE ESTRUCTURA DE POROS HOMOGÉNEA DE ESPUMAS DE ALUMINIO A356, UTILIZANDO COMO AGENTE ESPUMANTE PARTÍCULAS NÚCLEO/MULTI-CORAZA BASADAS EN TiH₂. 2018.
- [54] MCPHERSON, James C. *Method of treating cast iron using packaged granular molten metal treatment mold inserts*. U.S. Patent No 4,210,195, 1 Jul. 1980.
- [55] JAVED, Fawad, et al. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interventional Medicine and Applied Science*, 2013, vol. 5, no 4, p. 162-167.
- [56] FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ-GIL, Isabel, et al. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 2006, vol. 11, no 1, p. 47-51.
- [57] SHAH, Furqan A.; THOMSEN, Peter; PALMQUIST, Anders. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. *Acta biomaterialia*, 2019, vol. 84, p. 1-15.
- [58] PARITHIMARKALAINAN, S.; PADMANABHAN, T. V. Osseointegration: an update. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 2013, vol. 13, no 1, p. 2-6.
- [59] GONZÁLEZ, J., et al. TRATAMIENTO SUPERFICIAL DE SUSTRATOS BASE TITANIO MEDIANTE EL MÉTODO BIOMIMÉTICO DE DISPOSITIVOS BIOMÉDICOS: ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS.
- [60] KOKUBO, T. Apatite coating on various substrates in simulated body fluid. *Bioceramics*, 1989, vol. 2, p. 235-242.
- [61] SERENO RODRÍGUEZ, P. Desarrollo de capas de titanato de calcio con galio sobre estructuras porosas de titanio, bioactivas y antibacterianas, 2019
- [62] BORSARI, Veronica, et al. Physical characterization of different-roughness titanium surfaces, with and without hydroxyapatite coating, and their effect on human osteoblast-like cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2005, vol. 75, no 2, p. 359-368.
- [63] HENCH, Larry L. The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2006, vol. 17, no 11, p. 967-978.
- [64] O'DONNELL, M. D.; HILL, R. G. Influence of strontium and the importance of glass

chemistry and structure when designing bioactive glasses for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2010, vol. 6, no 7, p. 2382-2385.

- [65] BELLANTONE, Maria; COLEMAN, Nichola J.; HENCH, Larry L. Bacteriostatic action of a novel four-component bioactive glass. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2000, vol. 51, no 3, p. 484-490.
- [66] BAREA, Agustina García. *Desarrollo de vitroceramicas y vidrios bioactivos en el tratamiento de defectos óseos segmentarios*. 2007. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza.
- [67] BADILLO PERONA, Vanesa. *Desarrollo y caracterización de dos materiales biocerámicos basados en β -CaSiO₃ (Wollastonita) para el tratamiento pulpar del diente temporal y permanente joven*. 2016. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- [68] JOY-ANNE, N. Oliver, et al. Bioactive glass coatings on metallic implants for biomedical applications. *Bioactive materials*, 2019, vol. 4, p. 261-270.
- [69] LIN, JH Chern; LIU, M. L.; JU, Chien-Ping. Structure and properties of hydroxyapatite-bioactive glass composites plasma sprayed on Ti6Al4V. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1994, vol. 5, no 5, p. 279-283.
- [70] C FLECKENSTEIN, C.; MOCHALES, C.; MÜLLER, W.-D. Deposición electroforética de cerámica en polímeros. *Biomecánica*, 2011, vol. 19, no 1, p. 59-63.
- [71] SONI, Raghav, et al. Synthesis and optimization of PCL-bioactive glass composite scaffold for bone tissue engineering. *Materials Today: Proceedings*, 2019, vol. 15, p. 294-299.
- [72] CÚNEO HELLBERG, Christel Denise. Efecto del implante de un compósito en base a quitosano, sobre la regeneración ósea. 2008.
- [73] SHIH, Chun-Che, et al. Effect of surface oxide properties on corrosion resistance of 316L stainless steel for biomedical applications. *Corrosion Science*, 2004, vol. 46, no 2, p. 427-441.
- [74] ESTEBAN, María Victoria Utrilla. *Estudio de la resistencia a la corrosión en distintos medios agresivos de los aceros inoxidables aisi 304l y 316l preparados por vía pulvimetalúrgica*. 1995. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- [75] JAIN, I. P.; AGARWAL, Garima. Ion beam induced surface and interface engineering. *Surface Science Reports*, 2011, vol. 66, no 3-4, p. 77-172.
- [76] KLOKKEVOLD, Perry R., et al. Osseointegration enhanced by chemical etching of the

- titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clinical oral implants research*, 1997, vol. 8, no 6, p. 442-447.
- [77] VENKATSURYA, P. K. C., et al. The interplay between osteoblast functions and the degree of nanoscale roughness induced by grain boundary grooving of nanograined materials. *Materials Science and Engineering: C*, 2012, vol. 32, no 2, p. 330-340.
- [78] KARACAN, Ipek, et al. Antibiotic containing poly lactic acid/hydroxyapatite biocomposite coatings for dental implant applications. En *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publications Ltd, 2017. p. 120-125.
- [79] KOKUBO, Tadashi; YAMAGUCHI, Seiji. Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys. *Acta biomaterialia*, 2016, vol. 44, p. 16-30.
- [80] TIAN, Yi, et al. In vivo study of the early bone-bonding ability of Ti meshes formed with calcium titanate via chemical treatments. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2015, vol. 26, no 12, p. 271.
- [81] YAMAGUCHI, Seiji, et al. Controlled release of strontium ions from a bioactive Ti metal with a Ca-enriched surface layer. *Acta biomaterialia*, 2014, vol. 10, no 5, p. 2282-2289.
- [82] YAMAGUCHI, Seiji; MATSUSHITA, Tomiharu; KOKUBO, Tadashi. A bioactive Ti metal with a Ca-enriched surface layer releases Mg ions. *Rsc Advances*, 2013, vol. 3, no 28, p. 11274-11282.
- [83] YAMAGUCHI, Seiji, et al. Bioactive Ti metal with Ca-enriched surface layer able to release Zn ion. En *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publications Ltd, 2013. p. 547-552.
- [84] KIZUKI, Takashi; MATSUSHITA, Tomiharu; KOKUBO, Tadashi. Antibacterial and bioactive calcium titanate layers formed on Ti metal and its alloys. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2014, vol. 25, no 7, p. 1737-1746.
- [85] KAWAI, Toshiyuki, et al. Bone-bonding properties of Ti metal subjected to acid and heat treatments. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2012, vol. 23, no 12, p. 2981-2992.
- [86] KU, Young; CHUNG, Chong-Pyoung; JANG, Jun-Hyeog. The effect of the surface modification of titanium using a recombinant fragment of fibronectin and vitronectin on cell behavior. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no 25, p. 5153-5157.
- [87] XIAO, S. J., et al. Immobilization of the cell-adhesive peptide Arg–Gly–Asp–Cys (RGDC) on titanium surfaces by covalent chemical attachment. *Journal of materials science: Materials in Medicine*, 1997, vol. 8, no 12, p. 867-872.
- [88] CUTANDO, A.; GÓMEZ-MORENO, G.; ARANA, Carlos. Superficies bioactivas en

- implantología: una nueva perspectiva. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 2007, vol. 19, p. 43-50.
- [89] NAKADE, Osamu, et al. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *Journal of pineal research*, 1999, vol. 27, no 2, p. 106-110.
- [90] OHLSSON, Claes, et al. Growth hormone and bone. *Endocrine reviews*, 1998, vol. 19, no 1, p. 55-79.
- [91] HARRIS, William H.; HEANEY, Robert P. Effect of growth hormone on skeletal mass in adult dogs. *Nature*, 1969, vol. 223, no 5204, p. 403-404.
- [92] RUDMAN, Daniel, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New England Journal of Medicine*, 1990, vol. 323, no 1, p. 1-6.
- [93] ESCOBAR, J. L., et al. Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana*, 2002, vol. 3, no 3, p. 1-25.
- [94] CAMPOCCIA, Davide; MONTANARO, Lucio; ARCIOLA, Carla Renata. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials*, 2006, vol. 27, no 11, p. 2331-2339.
- [95] KIZUKI, Takashi; MATSUSHITA, Tomiharu; KOKUBO, Tadashi. Antibacterial and bioactive calcium titanate layers formed on Ti metal and its alloys. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2014, vol. 25, no 7, p. 1737-1746.
- [96] LEVADITI, C., et al. Le gallium, propriétés thérapeutiques dans la syphilis et les trypanosomiasis expérimentales. *CR Hebd Seances Acad Sci Ser D Sci Nat*, 1931, vol. 192, p. 1142-1143.
- [97] ASRI, R. I. M., et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, vol. 77, p. 1261-1274.
- [98] GONZÁLEZ, Leonardo. Trabajo de investigación bibliográfica estructura y propiedades de fatiga del titanio y sus aleaciones usadas como biomateriales. *Universidad, Ciencia y Tecnología*, 2013, vol. 17, no 67, p. 92-108.
- [99] Powder Metallurgy | China Powdered Metal Parts. [<http://www.metalparts.cn/powder-metallurgy>]
- [100] ESTEBAN, P. G., et al. Introducción al procesado pulvimetalúrgico del titanio. *Revista de metalurgia*, 2011, vol. 47, no 2, p. 169-187.
- [101] KARACAN, Ipek, et al. Mechanical testing of antimicrobial biocomposite coating on metallic medical implants as drug delivery system. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, vol. 104, p. 109757.

- [102] Concept Laser | GE Additive. (2020). [<https://www.ge.com/additive/de/who-we-are/concept-laser>]
- [103] LI, Yuhua, et al. New developments of Ti-based alloys for biomedical applications. *Materials*, 2014, vol. 7, no 3, p. 1709-1800.
- [104] YUAN, Li; DING, Songlin; WEN, Cuie. Additive manufacturing technology for porous metal implant applications and triple minimal surface structures: A review. *Bioactive Materials*, 2019, vol. 4, p. 56-70.
- [105] HEINL, Peter, et al. Cellular Ti–6Al–4V structures with interconnected macro porosity for bone implants fabricated by selective electron beam melting. *Acta biomaterialia*, 2008, vol. 4, no 5, p. 1536-1544.