



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

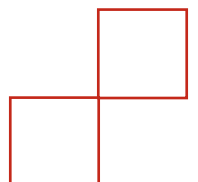
Curso 2022-23

**Implantes dentales hidrófilos SLA e integración
en estado de hiperglucemia en la diabetes.**

Revisión sistemática.

Presentado por: [Letizia Pescuma](#)

Tutor: [Mireia Rosa Muñoz Verdejo](#)



Agli hustle e bustle della vita ♥

ÍNDICE

1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS.....	1
2. RESUMEN / ABSTRACT.....	2
3. PALABRAS CLAVE.....	4
4. INTRODUCCIÓN.....	5
4.1 Diabetes, implantes y osteointegración.....	5
4.2 Diabetes y su criterios diagnósticos.....	9
4.3 Complicaciones de la hiperglucemia.....	11
4.4 Inducción de la diabetes.....	13
4.5 Comparativa entre las superficies de los implantes.....	14
4.6 Osteointegración.....	15
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	17
6. OBJETIVOS.....	19
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	20
7.1 Identificación de la pregunta PICO.....	20
7.2 Criterios de elegibilidad.....	21
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	22
7.4 Proceso de selección de los estudios.....	24
7.5 Extracción de datos.....	24
7.6 Valoración de calidad.....	25
7.7 Síntesis de datos.....	26
8. RESULTADOS.....	27
8.1. Selección de estudios. Flow chart.....	27
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados.....	29
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	32
8.4. Síntesis resultados.....	34
9. DISCUSIÓN.....	39
9.1 Discusión sobre los resultados obtenidos.....	39
9.2 Limitaciones del estudio.....	44
9.3 Perspectivas futuras.....	45
10. CONCLUSIONES.....	47
11. BIBLIOGRAFÍA.....	48
12. ANEXOS.....	56

1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

AGE: Advanced Glycation End-product

Al: Aluminio

BIC: Bone-Implant-Contact

BGL: Blood Glucose Level

CD11: Cluster of Differentiation 11

CD163: Cluster of Differentiation 163

DM: Diabetes Mellitus

FPG: Fasting Plasma Glucose

HCl: Acido Clorhídrico

H₂SO₄: Ácido Sulfúrico

IDDM: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

IL-1 β : Interleukina 1 beta

IL-6: Interleukina 6

ISQ: Implant Stability Quotient

M1 y M2 : Macrófagos

MODY: Maturity-onset diabetes of the young

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

NaCl: Cloruro de Sodio

NIDDM: No Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

OBE: Odontología Basada en la Evidencia

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAGE: Receptor of Advanced Glycation End-product

ROI: Region Of Interest

SLA : Sandblasted, large grit, acid-etched implant surface

STZ: Streptozotocin / Estreptozomicina

TiO₂: Óxido de titanio

TNF- α : Tumor necrosis factor alfa

2. RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus ha aumentado significativamente durante la última década y son cada vez más los pacientes diabéticos que buscan tratamientos con implantes para hacer frente a la pérdida de dientes. El objetivo de esta revisión sistemática fue estudiar la osteointegración de dos superficies SLA: hidrófila y hidrófoba en la condición de la hiperglucemia. Los objetivos específicos fueron el cálculo del BIC y del nuevo hueso, y el fenotipo predominante de los macrófagos.

Material y método: Se realizaron una búsqueda electrónica en las bases de datos (PubMed, Scopus y Web Of Science) y una manual por la identificación de estudios *in vivo* sobre la osteointegración de los implantes SLA hidrófilos y hidrófobos en la condición de hiperglucemia, hasta Febrero 2023.

Resultados: De 57 artículos potencialmente elegibles, 6 cumplieron con los criterios de inclusión: todos eran estudios con animales con hiperglucemia. El valor medio del BIC (%) a los 7-15 días para la superficie SLA hidrófila fue 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % de la superficie hidrófoba y a los 28-45 días fue $66 \pm 0,7$ % versus 54 ± 2 %. Los resultados por el hueso formado *de novo*, en los SLA hidrófilos, fueron $18 \pm 0,4$ % a los 14 días y $52 \pm 0,3$ % a los 28. La relación M1/M2, después de 7 días desde la colocación de los implantes, fue igual a 1 para la superficie SLA hidrófoba versus 0,8 de la hidrófila.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, los datos disponibles sugieren que el valor porcentual del BIC y de hueso nuevo formado son superiores en la superficie hidrófila. En cuanto al fenotipo de los macrófagos, encontramos un predominio de los M2 en la superficie hidrófila, pero con un resultado significativamente irrelevante.

2. ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus has increased significantly over the last decade and can be seen as a growing "epidemic". For this reason, more diabetic patients, controlled and uncontrolled, are seeking implant treatments to cope with tooth loss. The aim of this systematic review is to study the osseointegration of two SLA surfaces: hydrophilic and hydrophobic in the condition of hyperglycaemia. Specific objectives were the calculation of BIC and new bone, and the predominant macrophage phenotype.

Material and Methods: An electronic (PubMed, Scopus and Web Of Science) and manual search was conducted to identify *in vivo* studies comparing hydrophilic and hydrophobic SLA dental implants under hyperglycaemic conditions up to February 2023. The synthesis of quantitative data was completed with a narrative synthesis.

Results: Out of 57 potentially eligible articles, 6 met the inclusion criteria: all were studies with hyperglycaemic animals. The mean BIC value (%) at 7-15 days for the hydrophilic SLA surface was 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % for the hydrophobic surface and at 28-45 days it was 66 ± 0.7 % versus 54 ± 2 %. The results for *de novo* bone in the hydrophilic SLA were 18 ± 0.4 % at 14 days and 52 ± 0.3 % at 28 days. The M1/ M2 ratio, 7 days after implant placement, was equal to 1 for the hydrophobic SLA surface versus 0.8 for the hydrophilic one.

Conclusions: Despite the limitations, the available data suggest that the percentage value of BIC and newly formed bone are higher on the hydrophilic surface. In terms of macrophage phenotype, we found a predominance of M2 on the hydrophilic surface, but with a significantly irrelevant result.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Diabetes mellitus
- II. Hyperglycaemia
- III. Hydrophilic SLA
- IV. Hydrophobic SLA
- V. SLA implants
- VI. Osseointegration
- VII. Bone-Implant-Contact
- VIII. Macrophages

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Diabetes, implantes y osteointegración

La diabetes mellitus ha aumentado significativamente durante la última década, según recientes estudios, y puede verse como una "epidemia" en expansión (1).

En concreto, el 8,8% de la población adulta ha sido diagnosticada con diabetes y si no se invierten estas tendencias, se prevé que en el 2040, 693 millones de personas la padecerán (1,2,3).

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, niveles elevados de glucosa en la sangre, que resulta por defectos en la secreción o en la acción de la hormona de la insulina.

La diabetes es heterogénea en sus etiologías y características clínicas, pero todas sus formas tienen en común la hiperglucemia (4).

Tenemos diferentes formas, sin embargo, la mayoría de los casos de DM se clasifican en dos categorías etiopatogénicas:

- Diabetes de tipo 1, también conocida como diabetes insulino-dependiente (IDDM) o juvenil: Destrucción de las células β del páncreas, que conduce a una deficiencia absoluta de insulina;
- Diabetes de tipo 2, también conocida como diabetes no insulino-dependiente (NIDDM) o diabetes del adulto : Que consiste desde una resistencia a la insulina por una deficiencia relativa hasta un defecto de secreción de insulina con resistencia (4,5).

La DM ya no es una enfermedad exclusiva de las naciones ricas, de hecho, se prevé que entre 2010 y 2030 el número de adultos con diabetes aumente un 20% en los países desarrollados y un 69% en los países en desarrollo (2). Por desgracia, en muchos contextos, la falta de políticas eficaces, para crear entornos propicios a estilos de vida saludables y la

ausencia de una atención médica de calidad, hacen que no se persiga la prevención y el tratamiento de la diabetes (1).

Cuando la DM no se controla, tiene consecuencias desastrosas para la salud y el bienestar, lo que supone elevadas morbilidad y mortalidad. La hiperglucemia crónica se asocia con daños a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos, en particular, los ojos, los riñones y el corazón con los vasos sanguíneos (3,6).

En la cavidad oral, hay una estrecha relación entre las enfermedades periodontales y la diabetes (tanto en DM1 como en DM2): ambas se caracterizan por procesos inflamatorios crónicos, que se afectan mutuamente y de forma adversa (7).

Además, según varios estudios, en los pacientes diabéticos no controlados, la periodontitis es más grave y hay un empeoramiento de la enfermedad con el aumento del porcentaje de pérdida de dientes respecto a un paciente sano (8).

En la sociedad actual, hay un aumento de la esperanza de vida debido a un cambio en las actividades diarias: este cambio se asocia a un aumento de la prevalencia de la diabetes y una mayor morbilidad.

Como odontólogos, debemos tratar todos los problemas derivados de esta enfermedad a nivel oral, uno de ellos se trata de la periodontitis y la consecuente pérdida de dientes (1, 2).

Entre las opciones propuestas, para reponer los dientes ausentes, se encuentran tanto las prótesis fijas como las removibles. Aunque las prótesis son un tratamiento eficaz para muchos pacientes, debemos tener en cuenta a aquellos pacientes que han perdido una cantidad significativa de hueso y no pueden llevar prótesis. En este caso, el uso de implantes dentales se contempla como opción de tratamiento, porque permite rehabilitar la función y la estética. Cuando se coloca un implante, hay multitud de factores clínicos, biológicos y técnicos interconectados que hacen posible este tratamiento. Los

parámetros fisiológicos incluyen la densidad, la altura y la anchura del hueso, así como el estado general de salud del paciente (9) .

Hace unos años, la diabetes se consideraba una contraindicación para este tipo de tratamiento, porque se produce una alteración en el proceso de osteointegración (9,10) .

Cuando hablamos de osteointegración, nos referimos a la conexión directa estructural y funcional entre el hueso y la superficie de un implante. La osteointegración inicia cuando el implante se coloca en un lecho quirúrgico preparado. A lo largo de la vida del implante, este proceso complejo sufre la influencia de varios factores, que se diferencian en dos grupos: los relacionados con el implante (p.ej. el material en el que están fabricados o el tratamiento de la superficie) y los relacionados con el entorno (el más importante es el estado sistémico del paciente) (9-12).

En el caso de la diabetes, especialmente, cuando no está controlada, tenemos un mayor riesgo de fracaso del implante, ligado a diversas alteraciones que se explican a continuación.

En la condición de hiperglucemia, a nivel celular, encontramos:

- Acumulación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs) e interacciones aceleradas AGE-RAGE (el receptor de los AGEs) (13);
- Alteración de las funciones osteoblásticas y activación anormal de los osteoclastos (12,14);
- Capacidad anormal de angiogénesis, que puede ser excesiva en algunos casos (por ejemplo en la nefropatía diabética) o deficiente en otros (especialmente en el rechazo de implantes o en el proceso de cicatrización) (15);
- Menor producción de marcadores de formación ósea, como la osteocalcina y el colágeno (6,16);
- Persistencia de macrófagos M1 (pro-inflamatorios) (17).

Por lo tanto, debido a todas estas alteraciones, el hueso nuevo se producirá con mayor dificultad y el que se produzca tendrá menor densidad.

Además de este problema, existen otras complicaciones que son típicas en los diabéticos: una mayor propensión a las infecciones y el retraso de la cicatrización. Los estudios de implantes con pacientes diabéticos han documentado niveles variados de éxito, con tasas de fracaso que oscilan entre el 0% y el 14,3% por implante y entre el 0% y el 31,8% por paciente, sin una asociación clara con el control de la glucemia (1,16,18).

Debido a que, en caso de diabetes no controlada, los factores relacionados con el entorno en el que se coloca el implante, son todos desfavorables, el objetivo para una mejor osteointegración es actuar sobre la superficie del implante.

El titanio siempre se ha considerado el material de "elección" en odontología por su excelente biocompatibilidad y propiedades mecánicas, debidas, principalmente, a la formación espontánea de una fina película de óxido de titanio, que proporciona una protección natural contra los ataques de la degradación. El titanio presenta, también, resistencia a la corrosión y capacidad demostrada para generar osteointegración (19,20).

A pesar de sus características, el titanio maquinado ha sido sustituido, con el tiempo, por implantes con superficies tratadas de diferentes maneras.

El tratamiento superficial puede ser aditivo o sustractivo y puede realizarse de forma mecánica, química o física. Un gran número de estudios se han centrado en la modificación de las propiedades de la superficie del implante para reducir la tasa de fracaso.

En implantología, en concreto, la modificación de la superficie se realiza para tener una mayor proliferación y crecimiento de células óseas (osteoblastos), una mejor humectabilidad y, por tanto, una mayor superficie de contacto hueso-implante (BIC) (9,20,21,22).

La modificación de las rugosidades de la superficie produce un aumento del BIC, un aumento de la migración celular y una mejora de la adhesión de los osteoblastos. Las superficies rugosas aceleran el proceso de osteointegración debido al fenómeno de "osteogénesis de contacto", que no se produce con las superficies lisas (mecanizadas) y tienen una mejor propiedad anti-inflamatoria (22,23).

En este sentido, destacamos el éxito que la industria de implantes ha tenido con las superficies "rugosas" de los implantes SLA (Sandblasted Large grid and Acid-etched). La empresa comercial Straumann® anunció en el 1997 los implantes SLA, cuya superficie se chorrea con partículas de corindón de óxido de aluminio, adquiriendo una micro-rugosidad y micro-cavidades gracias a los ácidos sulfúrico y clorhídrico (24).

En la literatura se han descrito distintos éxitos de los SLA tanto *in vitro* como en pacientes sanos (25,26,27).

La última tendencia de la industria de los implantes dentales propone, sin embargo, transformar la superficie del SLA convencional, que es hidrófoba, en una superficie hidrófila (28).

La hidrofilia de la superficie mejora la osteointegración a varios niveles, promoviendo directamente la expresión temprana de las vías implicadas en la proliferación celular y la diferenciación de los precursores de osteoblastos, junto con la mineralización y la remodelación ósea (28-31). Los implantes hidrófilos, también, tienen la capacidad de provocar una respuesta inflamatoria regulada por el macrófago M2 capaz del reclutamiento de células madres, para ayudar a la cicatrización (31-34).

Estas nuevas superficies dan buenos resultados en pacientes sanos, pero hasta hora la mayor parte son estudios en animales y no hay suficiente estudios en pacientes con hiperglucemia (28, 33, 34).

En esta revisión, se utilizan animales con diabetes inducida mediante el antibiótico Estreptozomicina (STZ), para simular el estado hiperglucémico en el laboratorio.

Los animales más utilizados son las ratas y los ratones, que tienen claras ventajas sobre otras especies, como el tamaño del animal, la facilidad y el corto tiempo de inducción de enfermedades y la rentabilidad (35,36).

4.2 Diabetes y su criterios diagnósticos

Entre las diferentes formas de diabetes distinguimos:

- diabetes de tipo 1;
- diabetes de tipo 2;

- diabetes gestacional;
- diabetes monogénica (por ejemplo, MODY, diabetes juvenil de inicio en la madurez);
- diabetes secundaria a otra enfermedad (por ejemplo enfermedad pancreática) o medicación (por ejemplo cortisona) (4,5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como normales los valores comprendidos entre 60 y 110 mg/dl. Existen varios métodos para diagnosticar la diabetes:

- Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c);
- FPG = Glucosa en plasma en ayunas (8h);
- OGTT = Prueba de tolerancia a la glucosa en plasma después de 2h.

Un paciente diabético controlado se define como aquel que mantiene su glucemia lo más cerca posible de lo normal. Los diabéticos que mantienen un nivel de hasta el 6,5% de HbA1c se consideran pacientes con diabetes mellitus controlada (2,5).

Tabla 1: Resultados de las pruebas diagnosticas de la DM:

	NORMAL	PRE-DIABETES	DM
HbA1c	≤ 5.6 %	5.7 % - 6.49 %	≥ 6.5 %
FPG	< 110 mg/dL (5.6 mmol / L)	110 mg/dl (5.6 mmol /L) - 125 mg/dL (6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL
OGTT	< 140 mg/ dL (7,8 mmol /L)	140 mg/ dl (7.8 mmol /L) - 199 mg/ dL (11 mmol/ L)	≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)

“Tabla de elaboración propia” (5)

4.3 Complicaciones de la hiperglicemia

Las complicaciones tardías de la hiperglicemia pueden dividirse en (6):

Micro-vasculares

1. Neuropatía con riesgos de amputaciones de extremidades inferiores, úlceras diabéticas y articulaciones de Charcot;
2. Nefropatía que conduce a insuficiencia renal;
3. Retinopatía con posible pérdida de visión;
4. Disfunción eréctil relacionados con la neuropatía autonómica;
5. Enfermedad periodontal;

Macro-vasculares

1. Enfermedad vascular periférica;
2. Enfermedad cerebrovascular;
3. Enfermedad cardiovascular.

A nivel celular, en particular, podemos subrayar la importancia de los AGEs, complejo heterogéneo de macromoléculas nocivas, que se forman cuando las proteínas o las grasas se combinan aleatoriamente con glucosa y fructosa (13). Este proceso se denomina glicación no enzimática o glicosilación y perjudica el funcionamiento de biomoléculas importantes para la salud celular.

Cuando los AGEs interactúan con sus receptores (RAGE), la actividad celular se regula en una dirección pro-inflamatoria.

En el caso de la diabetes, por tanto, se produciría un marcado aumento del estímulo inflamatorio, con el consiguiente deterioro de la estructura y actividad celular normal, creando un bucle capaz de autoalimentar la formación de AGE y deteriorar cada vez más la funcionalidad de tejidos y órganos (9,10,13).

En la patogénesis, explicada en la Figura 1, debida a la hiperglucemia crónica encontramos:

=> acumulación de los AGEs que provoca dos consecuencias principales:

- 1) una alteración del micro-ambiente de la médula ósea, lo que resulta en la formación de hueso de menor calidad;
- 2) La formación de radicales libres que favorecen el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo produce un incremento de la expresión de los mediadores inflamatorios (IL-1 β , IL-6, TNF-a...); se produce también la activación de las cascadas de señalización pro-inflamatorias, lo que resulta en la inhibición de la osteogénesis y la promoción de la actividad de los osteoclastos.

Además, hay una mayor diferenciación de los osteoclastos, que produce un entorno con mayor reabsorción.

En la Figura 1, podemos destacar, también, la alteración en la angiogénesis, que tiene una estrecha relación con macrófagos y otra célula además de los factores de crecimiento.

La polarización de los macrófagos es esencial para la inflamación y en la cicatrización de heridas. La respuesta inflamatoria en la que participan los macrófagos es crítica en la aparición, progresión y reparación de las heridas diabéticas.

Los macrófagos activados de forma clásica, denominados M1, representan un estado de activación pro-inflamatorio, y los macrófagos activados de forma alternativa, denominados M2, representan estados de activación anti-inflamatorios y pro-reparativos. La polarización de los dos sub-tipos de macrófagos, M1 y M2, tiene efectos diferentes en el agravamiento y la regresión de la inflamación de las heridas.

En la cicatrización normal de heridas, los macrófagos se convierten de tipo M1 a M2. Por el contrario, las heridas diabéticas afectan la conversión de macrófagos M1 a M2. Esta es una anomalía asociada con la degradación del colágeno durante el cierre de la herida y la angiogénesis (15,17).

La inducción de la hiperglucemia en animales puede recrear un entorno inflamatorio con gran afinidad al estado del paciente diabético no controlado (12, 36, 37).

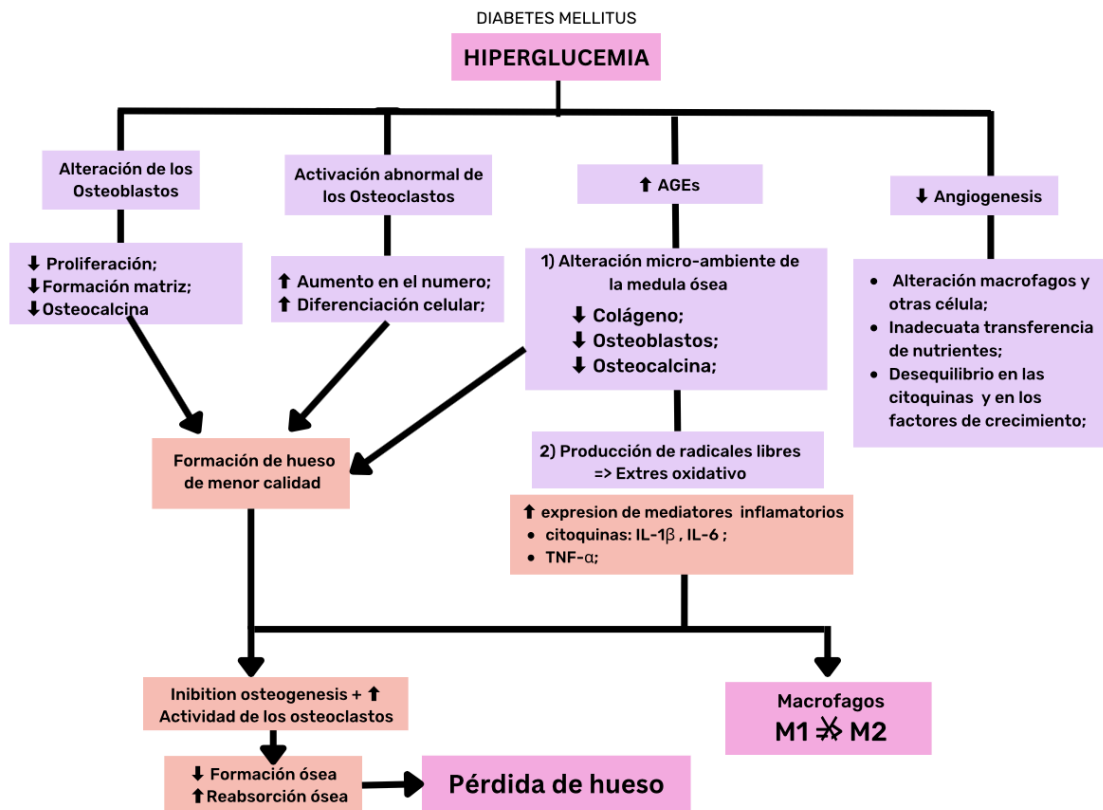


Figura 1: Consecuencias de la hiperglucemia a nivel celular

“Elaboración propia” (5,6,11,13,14,15)

4.4 Inducción de la diabetes

Para inducir la diabetes, se utiliza la Estreptozotocina (STZ), que es un agente citotóxico altamente selectivo de las células β de los islotes pancreáticos, que suele administrarse en una dosis única elevada para provocar, en 48 horas, la necrosis completa de las células β y la diabetes.

Una sola dosis alta de STZ (200 mg/kg) es tóxica para las células β y rápidamente induce diabetes con niveles de glucosa superiores a 500 mg/dl en 8 horas.

Por lo tanto, la destrucción de las células β pancreáticas inducida por STZ conduce a una deficiencia de insulina e hiperglucemia crónica.

En general, existen dos protocolos para la inducción:

- Dosis única alta (diabetes de tipo 1);
- Varias dosis bajas + nicotinamida + dieta alta en grasas (diabetes de tipo 2) (35,36).

4.5 Comparativa entre las superficies de los implantes

Gracias a la posible inducción de diabetes, que crea un entorno muy similar al del paciente enfermo, ha sido posible realizar varios estudios preliminares en animales. Podemos encontrar experimentos realizados para comparar la eficacia de superficies de implantes tratadas y colocadas en entornos “desfavorables”, como la hiperglucemia (2,9).

Los implantes estudiados en esta revisión tienen la misma base de titanio pero un tratamiento de superficie que los hace hidrófobos o hidrófilos (24). En la Tabla 2, a continuación, se comparan las dos superficies tanto desde el punto de vista del tratamiento como de las características.

Tabla 2: Comparación entre las superficies de los implantes

	SLA CONVENCIONAL HIDROFOBO	SLA CON SUPERFICIE HIDROFILA
Trat. de la superficie	Chorroado con arena (corindón) de grano grueso (tamaño partícula 250- 500 μm), después grabado al ácido en una mezcla de HCl y H_2SO_4 seguido de limpieza en ácido nítrico y aclarado en agua desionizada. El último paso es el secado al aire y el envasado en lámina de Al.	Mismo proceso de chorro de arena y grabado ácido que para SLA, pero el tratamiento posterior se realiza bajo gas de nitrógeno para evitar la exposición al aire. Los implantes se enjuagan en solución de NaCl al 0,9% y finalmente se almacenan en solución de cloruro de Sodio 0,9% a pH 4-6.
Características	La morfología de la superficie suele ser áspera e irregular después del arenado, pero después del tratamiento de grabado ácido, la superficie es más uniforme y se crean pequeñas depresiones.	La superficie se considera "activa" porque está modificada químicamente y presenta un carácter hidrófilo y la presencia de micro-rugosidades y nano-estructuras.

	SLA CONVENCIONAL HIDRÓFOTO	SLA CON SUPERFICIE HIDRÓFILA
	<ul style="list-style-type: none"> • mejora la integración tisular y la proliferación celular; • mejora el crecimiento óseo temprano y la osteointegración en comparación con los implantes de titanio maquinado; • el ángulo de contacto con el agua es de 139,9° (18,19) 	<ul style="list-style-type: none"> • cambios en la estructura e interacción de proteínas y células; • la superficie favorece el efecto osteogénico e impide la diferenciación osteoclástica; • pasan de la fase de resorción a la de formación en menos tiempo; • BIC superior sobretodo en el primer mes; • el ángulo (α) de contacto con el agua es de 0°; • mayores niveles de osteocalcina, que es un indicador de la curación ósea; • estimulación de un fenotipo de macrófagos asociado a una inflamación reducida (18, 20, 22)

“Tabla de elaboración propia”

4.6 Osteointegración

Los procesos de cicatrización ósea se inician inmediatamente después del traumatismo causado por la creación de un alvéolo quirúrgico para la colocación del implante, lo que provoca la interrupción de los vasos sanguíneos óseos con el consiguiente sangrado.

La hemorragia del alvéolo da lugar a un contacto entre los fluidos biológicos del huésped y la superficie del implante recién colocado, que continuará durante 2-4 días después del traumatismo.

La absorción de iones y macromoléculas de la sangre a la superficie del implante es instantánea y también es fundamental para la adhesión plaquetaria. A la zona quirúrgica, llegan células con potencial osteogénico y glóbulos blancos, que por un lado son "atraídas" por las plaquetas y por otro por la misma interrupción de la circulación sanguínea.

Del 4° al 7° día, los macrófagos inician la digestión y eliminación del hematoma y del tejido necrótico, con la formación de una masa de células no diferenciadas con carácter fibro-celular, que tiene un gran potencial osteogénico hasta la cuarta / sexta semana.

Las heridas quirúrgicas están densamente pobladas de células mesenquimales, también derivadas de vasos sanguíneos recién formados. De hecho, la neo-vascularización es un requisito para la osteogénesis.

Alrededor del implante, por lo tanto, se produce la formación de tejido óseo primario joven, que luego será remodelado y sustituido, casi por completo, por tejido óseo laminar secundario.

En el proceso de integración del implante, dos factores desempeñan un papel importante:

=> la estabilidad primaria, también llamada estabilidad mecánica, que disminuye progresivamente en el proceso de remodelación ósea;

=> la estabilidad secundaria o biológica tras la remodelación del hueso.

En cuanto se coloca un implante en el hueso, determinadas zonas de la superficie entran en contacto directo con el hueso. Este contacto da lugar a la estabilidad primaria, que depende de la forma del implante, la calidad del hueso y la preparación del lecho quirúrgico.

Por otro lado, la estabilidad secundaria es necesaria en una fase posterior del proceso de cicatrización, cuando el hueso se modela y forma nuevas zonas de contacto con el implante (9,38).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1 Justificación

La presente revisión se centra en la posibilidad de que una superficie hidrófila SLA pueda mejorar la osteointegración en condición de hiperglucemia. En la diabetes, la integración del implante en el hueso está comprometida por diversos factores, sobretodo cuando la enfermedad no está controlada.

Con la hiperglucemia, de hecho, hay un mayor desequilibrio en el "turnover" óseo, un estadio de inflamación mayor y que persiste en el tiempo e alteraciones micro-vasculares importantes.

Todas estas alteraciones producen una mayor tasa de fracaso de los implantes (2,10, 18).

Dado que la diabetes está aumentando, cada vez será más frecuente encontrar pacientes que la padezcan. Sin embargo, muchos de ellos no controlan sus niveles de glucosa, y, por lo tanto, decidimos estudiar los implantes SLA, colocados en condición de hiperglucemia (1,2,3).

La diabetes, en el pasado, se consideraba una contraindicación en los implantes, por lo que, las revisiones realizadas hasta ahora, se centran en si el tratamiento con implantes es posible en condiciones de glucemia controlada con niveles de HbA1c < 7% (39).

Las revisiones publicadas también se centran en comparar las tasas de éxito/fracaso de los implantes, comparando pacientes sanos y diabéticos (39, 40, 41).

La presente revisión, por su parte, se centra en la mejoría de la osteointegración en la condición de hiperglucemia, centrándose en el tratamiento de la superficie SLA.

La colocación de implantes en diabéticos representa un gran riesgo porque todos los factores relacionados con el entorno en el que colocamos el implante, dificultan la obtención de la osteointegración primaria y su posterior mantenimiento (2,9,10,38).

La superficie SLA, debido a su rugosidad, tiene varias ventajas demostradas que podrían ayudar al paciente diabético, especialmente si no está controlado (19, 25-28) .

La presencia de la rugosidad permite aumentar la superficie de contacto con el hueso y favorece la proliferación celular.

En particular, las superficies SLA hidrófilas tienen características adicionales en comparación con las hidrófobas que podrían ser útiles (18,30, 32,33). Entre ellas, figuran el ángulo de contacto que se reduce a 0° , permitiendo que la sangre moje inmediatamente la superficie del implante cuando se coloca en el lecho quirúrgico, la transición más rápida a la fase de formación ósea, lo que permite una cicatrización más rápida en situaciones comprometidas, como la diabetes y la activación de macrófagos con potencial anti-inflamatorio.

Como se ha demostrado en diversos estudios, especialmente en pacientes con DM1, es más difícil mantener una HbA1c $< 7\%$, por lo que cuando colocamos un implante en el diabético, el problema no es sólo inicial, sino que hay que tener en cuenta que las características del implante deben ser tales que compensen también la situación de hiperglucemia crónica.

5.2 Hipótesis

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que la superficie modificada hidrófila de los implantes SLA conseguirá una mayor osteointegración en comparación con la superficie hidrófoba de los implantes SLA, en la condición de hiperglucemia.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Evaluar la osteointegración de los implantes SLA con superficie hidrófila en comparación con los de superficie hidrófoba en condiciones de hiperglucemia.

Objetivos específicos

1. Averiguar el valor del BIC obtenido con los implantes SLA de superficie hidrófila frente a los de superficie hidrófoba en condiciones de hiperglucemia
2. Calcular el valor de nuevo hueso
3. Conocer el fenotipo de los macrófagos

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (42).

7.1. Identificación de la pregunta PICO

La base de datos utilizados fueron Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Scopus y Web of Science (WOS) para realizar una búsqueda de los artículos sobre el uso de implantes hidrófilos SLA y hidrófobos SLA, implantados en la condición de hiperglucemia relacionada con la diabetes Mellitus, publicados hasta febrero 2023, para responder a la siguiente pregunta: “¿En la condición de diabetes mellitus no controlada, los implantes dentales SLA con superficie hidrófila tienen una mejor osteointegración respecto a los implantes SLA convencionales con superficie hidrófoba ? ”

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta PICO, cuyo formato se estableció de la siguiente manera:

- P (población): Condición de hiperglucemia en la condición de DM
- I (intervención): Implantes dentales hidrófilos SLA
- C (comparación): Implantes dentales hidrófobos SLA
- O (resultados): Osteointegración
 - o O1: BIC
 - o O2: Formación de nuevo hueso
 - o O3: Fenotipo de Macrófagos

7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Estudios experimentales *in vivo*; cuando un estudio tenga un componente *in vitro* e *in vivo*, se incluirán las secciones pertinentes a el estudio *in vivo*. Publicaciones desde enero del 2011. Idioma: Inglés, Italiano y Español y los artículos en lenguas extranjeras con traducciones fácilmente disponibles.
- **Tipo de Paciente:** Animales con hiperglucemia inducida con Estreptozotocina (STZ) y animales con nivel de hiperglicemia (OMS): FOG \geq 126 mg/dl. Número de animales \geq 6.
- **Tipo de Intervención:** Osteointegración de implantes con superficies hidrófila, producidas acondicionando la superficie arenada y grabada de los SLA convencional, en una atmósfera de nitrógeno y conservándola en una solución isotónica de cloruro sódico (solución de NaCl al 0,9%) o de implantes SLA con superficies hidrófoba, producida por chorreado con arena (corindón) de grano grueso, seguido de un grabado al ácido en una mezcla de HCl y H₂SO₄, seguido de limpieza en ácido nítrico y aclarado en agua desionizada y todo terminado con el secado al aire y el envasado en lámina de Al.
- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionan datos relacionados con la osteointegración de los implantes hidrófilos SLA en la condición de hiperglucemia como variable general. Y como variables específicas: el valor de BIC obtenido con la superficie hidrófila SLA en comparación con la hidrófoba SLA , el valor de la formación de nuevo hueso y, el fenotipo de los macrófagos adheridos sobre el implante en la condición de hiperglucemia .

Los criterios de exclusión fueron:

Revisiones a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos; estudios realizados en humanos sanos y/o en diabéticos con buen control glicémico, estudios en los que la superficie SLA se trata de forma diferente a la incluida, estudios en los que sólo se calcula la estabilidad de los implantes.

7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Desde el Noviembre 2022 hasta el Febrero 2023, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “diabetes mellitus”, “hyperglycaemia”, “Hydrophilic SLA”, “Hydrophobic SLA”, “SLA implants”, “Osseointegration”, “Bone-Implant-Contact” y “Macrophages”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed), en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente:

((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR Hyperglycemia) AND (Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND (Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND (((((((((osseointegration[MeSH Terms]) OR (osseointegration)) OR (bone gain)) OR (BIC)) OR (bone resorption)) OR (bone healing)) OR (Osteoblasts)) OR (macrophages[MeSH Terms])) OR (macrophages))

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente:

(ALL ("diabetes mellitus" OR "diabetes insipidus" OR diabetes OR mellitus AND diabetes OR dm OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia" OR hyperglycemia) AND ALL (hydrophilic AND sla AND implants OR slactive AND implants OR slactive OR mod-sla OR titanium AND implant AND surface) AND ALL (hydrophobic AND sla AND dental AND implants OR sla AND conventional AND implants OR sla AND implants) AND ALL ("osseointegration" OR osseointegration OR bone AND gain OR bic OR bone AND resorption OR bone AND healing OR osteoblasts OR "Macrophages" OR macrophages))

La búsqueda en Web Of Science fue la siguiente:

((TS=("diabetes mellitus" OR "diabetes insipidus" OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR Hyperglycemia)) AND TS=(Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND TS=(Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND TS=(osseointegration OR bone gain OR BIC OR bone resorption OR bone healing OR Osteoblasts OR macrophages)

En el apartado Anexos, la Tabla 3 muestra la “Estrategia de búsqueda sistemática” (estrategia PICO) y la Tabla 4 el “Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas”.

Para identificar estudios potencialmente elegibles que pueden haberse perdido en la búsqueda inicial, completamos la búsqueda verificando las referencias en la bibliografía de cada estudio.

Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas: "Clinical Oral Implants Research", "Journal of Periodontology" y "Journal of Dentistry".

Los estudios se importaron a Excel y los duplicados fueron eliminados de la revisión.

7.4. Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección se llevó a cabo en tres etapas. La selección de los estudios estuvo a cargo de dos revisores de forma independiente (LP, GV).

En un primer paso, se filtraron los títulos para eliminar las publicaciones irrelevantes; los títulos poco claros se incluyeron en el cribado de resúmenes. En un segundo paso, se realizó un cribado basado en abstract y se realizó una selección según tipo de estudio, población y número de animales, tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera etapa, se filtró por lectura de texto completo y se extrajo el material mediante un formulario de recolección de datos pre-diseñado para garantizar la validez de los estudios.

Los desacuerdos entre los evaluadores en cada etapa se resolvieron mediante discusión y, de ser necesario, también se consultó a un tercer evaluador (M.M).

El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

7.5 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma independiente en todos los estudios incluidos, mediante técnicas de extracción de datos. En cada artículo, se extraen los siguientes datos resumidos en dos tablas (Tablas 5 y 6):

Autor(es) con el año de publicación, diseño del estudio (estudio experimental *in vivo*), población (animales con diabetes inducida y no controlada / animales con estado de hiperglucemia), género y especies, edad (en meses) y/o peso (en gramos), número de los animales, la vía y la dosis de STZ, presencia hiperglucemia en los animales diabéticos (si/no), tipo de implantes (SLA con superficie hidrófila y/o hidrófoba), número de implantes colocados, el lugar de implantación, dimensiones de los implantes (en mm), sutura de la herida (si/no), tiempo de seguimiento después de la colocación de los implantes (en días)

y las mediciones de los resultados (BIC, formación de nuevo hueso y fenotipos de los macrófagos).

Variables específicas:

- BIC: El BIC, en todos los estudios, se definió como el porcentaje (%) de la superficie del implante en contacto directo con el hueso sin capas de tejido fibroso intermedias. En particular, el BIC puede calcularse como un valor medio (mean value) para toda la superficie del implante en contacto con el hueso o como la suma de valores diferenciados en función de las "regiones de interés" (ROI).

- Formación de nuevo hueso: La formación de hueso nuevo (%) se calculó como un ratio del total de hueso y el hueso dentro de las ROI.

- Fenotipo de los macrófagos: El fenotipo de los macrófagos adheridos a las superficies de los implantes se determina mediante los niveles de los "Cluster of differentiation (CD)". En particular, CD11c+ representa los M1 y CD163+ los macrófagos M2. Para saber qué fenotipo está presente en mayor concentración, es importante la proporción M1 / M2 en la superficie de los implantes.

7.6 Valoración de calidad

Para analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos, dos revisores (LP, GV) evaluaron el riesgo de sesgo.

Para la evaluación de la calidad de los estudios *in-vivo* se utilizó la escala de ARRIVE (43,44) que incluían título {1}, resumen {2}, antecedentes {3}, objetivos {4}, declaración ética {5}, diseño del estudio {6}, procedimientos experimentales {7}, animales de experimentación {8}, alojamiento y cría {9}, tamaño de la muestra {10}, asignación de los animales a los grupos experimentales {11}, resultados experimentales {12}, métodos estadísticos {13},

datos de referencia {14}, números analizados {15}, resultados y estimación {16}, acontecimientos adversos {17}, interpretación/implicaciones científicas {18}, generalizabilidad /traducción {19} y financiación {20}.

Cada estudio recibió una puntuación de calidad sobre un total posible de 20 ítems, por un total de 36 puntos.

Por cada ítem, fueron usadas calificaciones predefinidas [es decir 0 = inexacto o no conciso (ítem 1)/ claramente inexacto (ítem 2)/ claramente insuficiente (ítems 3, 5-9)/ no claro (ítem 4)/no (ítems 11-14,16 y17)/claramente inadecuado (ítems 10, 15, 18-20); 1 = precisa y concisa (ítem 1)/posiblemente precisa (ítem 2)/posiblemente suficiente (ítems 3,5-9)/clara (ítems 4)/ posiblemente adecuada (ítems 10, 15, 18-20)/ sí (ítems 11 y 14)/no clara o incompleta (ítems 12, 13 y 16, 17); 2 = claramente preciso (ítem 2)/claramente suficiente (ítems 3, 5- 9)/claramente adecuado (ítems 10, 15, 18- 20)/sí (ítems 12, 13, 16, 17)] (Tabla 7 en Anexos).

El grado de acuerdo entre los examinadores para la evaluación de la calidad metodológica se determinó mediante la prueba kappa de Cohen basada en la escala propuesta por Landis y Koch (45).

7. 7 Síntesis de datos

Para resumir y comparar las variables de resultado entre distintos estudios, los valores medios de variables específicas se agruparon por grupo de estudio. Dado que la media encontrada en los estudios analizados, procedían de muestras con diferente número de animales e implantes, es necesario calcular la media ponderada para obtener resultados más representativos. En función del tipo de variable a estudiar, para el cálculo de la ponderación se dividió el número de animales o de implantes (para el cálculo del BIC, del hueso formado *de novo* y de los fenotipos de los macrófagos) de cada estudio por el total de animales o de implantes de todos los estudios y se multiplicó por el valor de media reportada por cada estudio. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para los grupos de estudios; estos son SLA con superficies hidrófilas y hidrófobas.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 57 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=12), SCOPUS (n=30) y la Web of Science (n=13). Además, se obtuvieron 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). Durante el proceso de selección inicial, se identificaron y eliminaron todos los duplicados.

De las publicaciones restantes, 11 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 6 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Figura 2).

La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 8.

El valor k para el acuerdo inter-examinador sobre la inclusión de los estudios fue de $0,88 \pm 0.3$ (títulos y resúmenes) y 1.0 ± 0.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (45).

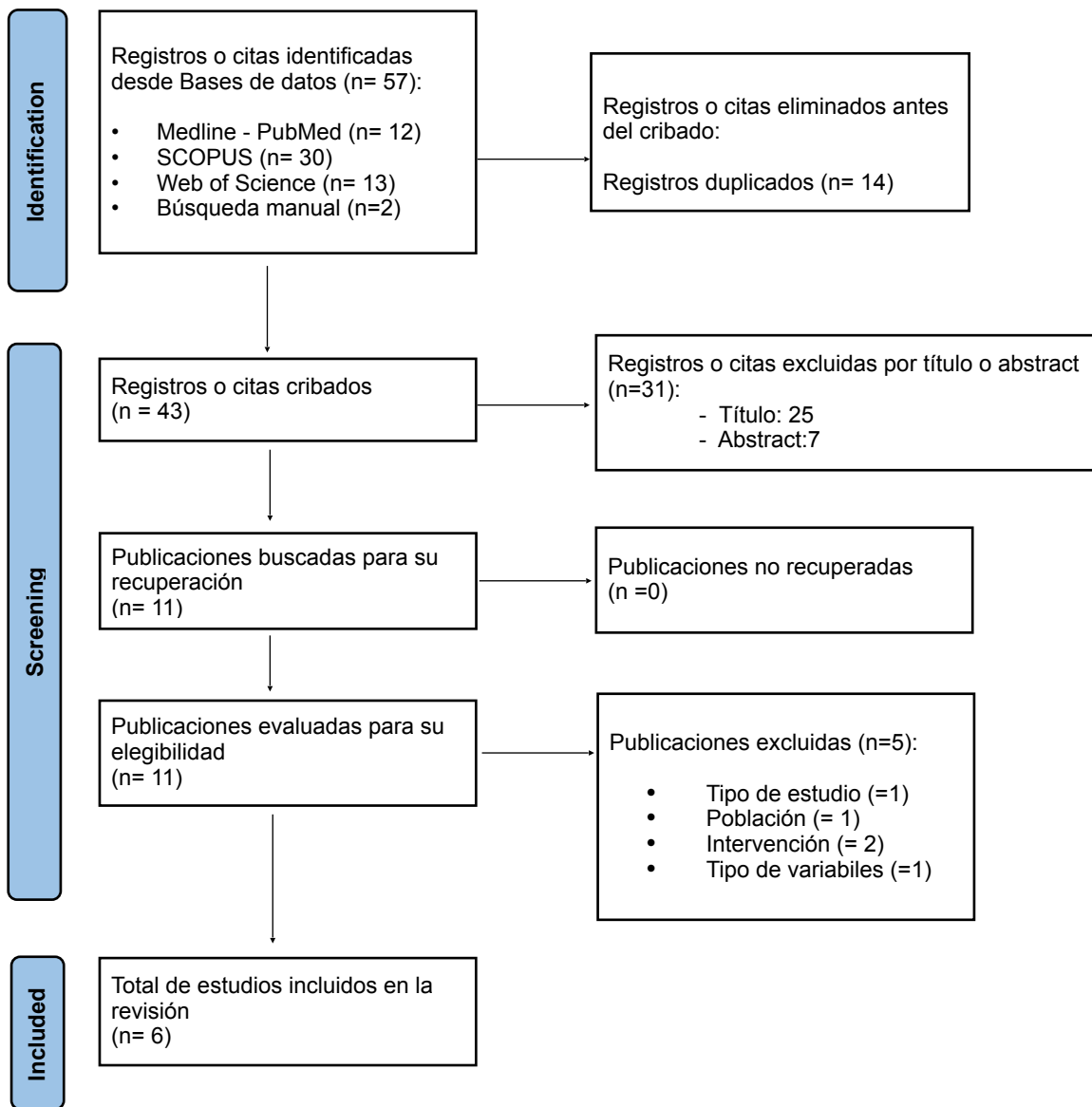


Figura 2 : Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática (42)

Tabla 8: Panorámica de los artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática

Autor(es) y año	Publicación	Motivo de exclusión
Hamlet y cols. 2012 (46)	Clinical Oral Implants Research	Intervención: presencia de una variable en el tratamiento de las superficies
Vasak y cols. 2013 (47)	Clinical implant oral research	Población: los cerdos no son diabéticos
Roehling y cols. 2015 (48)	“Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact pp 93–136”	Tipo de estudio: No es un estudio <i>in vivo</i>
Zhou y cols. 2019 (49)	Implant dentistry	Intervención: No se precisa el tratamiento de la superficie de los implantes SLA
Ramenzoni y cols. 2020 (50)	Clinical implant dentistry and related research	Tipo de variables: Estudio de la mineralización de la matriz ósea

8.2. Análisis de las características de los estudios revisados

De los 6 artículos incluidos en la presente revisión, 5 hicieron una comparación entre las superficies SLA hidrófila y hidrófoba (51- 55) y 1 (56) analizó solo la superficie SLA hidrófila en la condición de hiperglucemia.

Todos los artículos incluidos fueron estudios experimentales *in vivo*, publicados entre el 2011 (51) y el 2022 (56). Previa autorización ética, 1 estudio se realizó en cerdos diabéticos (51) y 5 en ratas diabéticas (52-56). Las especies más utilizadas fueron las ratas “Sprague Dawley” (53 y 54) y el “Wistar” (52 y 55) del género masculino (Tabla 5 en ANEXOS).

La diabetes fue inducida con dosis diferentes de Estreptozomicina, entre 35 mg/ kg (55) y 90 mg/ kg (51), excepto en el estudio de Lee y cols. del 2021

(54) donde no se mencionó. En la mayoría de los estudios (51, 52, 53 y 56), la inyección se realizó por vía intraperitoneal. Todos los animales usados tenían niveles de hiperglucemia confirmados, respetando las normas de la OMS (5). En particular, los niveles del “Blood glucose level” (BGL) fueron reportados en mg/dL en 3 estudios (52, 55 y 56) y en mmol/L en los estudios de Lee y cols. (53 y 54).

Lee y cols. en el 2021 (54), usaron solo ratas con DM tipo II. En los otros estudios, sin embargo, se usaron dos grupos de los cuales uno con animales diabéticos y uno con sanos. Durante la experimentación, en el estudio de Schlegel y cols. (51) un cerdo diabético murió pero no fue sustituido, al igual que por Nemtoi y cols. (52), donde 2 ratas diabéticas murieron. En cambio, en el estudio de Lee y cols. (53) murieron 6 ratones, que fueron inmediatamente reemplazados con otros de la misma familia y con las mismas características (Sprague-Dawley ratas de 3 meses con un peso 250 ± 20 gramos).

Cuando no fue posible “randomizar” a los animales dentro de las jaulas, los implantes se colocaron de forma aleatoria (51, 52 y 54).

Se emplearon un total de 126 animales con DM de los cuales solo 11 fueron cerdos (51). 94 animales fueron tratados con ambos implantes (SLA hidrófilo y hidrófobo), y 16 con solo implantes SLA hidrófilos.

Las ubicaciones más comunes para la colocación de los implantes fueron los huesos del cráneo (51, 53 y 54) y las tibias (55 y 56). Nemtoi y cols. (52) colocaron 112 implantes en las metáfisis derecha de los fémures izquierdos de las ratas diabéticas y sanas. Los animales con DM recibieron un total de 256 implantes (111 SLA hidrófobos y 145 hidrófilos), con diámetros (\emptyset) y longitudes (L) muy diferentes entre los estudios (Tabla 6 en ANEXOS).

Schlegel y cols. (51) fueron los únicos que colocaron 3 implantes de las dos superficies por cada animal. Por otra parte, en los otros estudios (52-55) cada animal recibió un implante SLA con superficie hidrófoba y uno con la superficie experimental. El estudio de Nemtoi y cols. (52) fue el único en el que hubo una pérdida de los implantes en los animales sanos y con diabetes. Las

heridas generadas, por la colocación de los implantes, se cerraron con suturas de dos capas (periostio y piel) en todos los experimentos.

Por las variables consideradas, podemos ver que el BIC % se calculó en 4 estudios incluidos en la revisión (51, 52 y 55 y 56), al contrario que el análisis de la formación de hueso y de los fenotipo de los macrófagos, evaluada en 2 estudios (53 y 54).

En relación con los tiempos de seguimiento, había bastantes variaciones. Para el estudio histomorfométrico y, por lo tanto, para el cálculo del BIC (%), se destacaron dos periodos recurrentes: 7-15 y 28-45 días. Schlegel y cols. (51) y Nemtoi y cols. (52) evaluaron el BIC, respectivamente, hasta 90 y 120 días desde la colocación de los implantes. Para el cálculo de el hueso nuevo (%) en los estudios de Lee y cols. (53 y 54), tenemos dos análisis, la primera realizada a los 14 días y la segunda a los 28 días.

Para evaluar el fenotipo de los macrófagos, el análisis se realizó 1,4 y 7 días después de la colocación de los implantes (54 y 55).

Las características de los estudios revisados se resumen en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Características de los estudios revisados.

Autor(es) y año	Diseño estudio	A	HG ↑ (si / no)	SLA ^{FOBO} (si/no)	SLA ^{FILLO} (si/no)	ALTZ animales y / o implantes	BIC (%)	NH (%)	FM (M1/ M2)
Schlegel y cols. (2011)	EEVV	C	SI	SI: SLA®	SI : SLActive®	ALTZ implantes	SI	-	-
Nemtoi y cols. (2017)	EEVV	R	SI	SI: SLA®	SI : SLActive®	ALTZ implantes	SI	-	-
Lee y cols. (2017)	EEVV	R	SI	SI: SLA®	SI : SLActive®	ALTZ animales y implantes	-	SI	SI
Lee y cols. (2021)	EEVV	R	SI DM II	SI: SLA®	SI : SLActive®	ALTZ implantes	-	SI	SI
Schuster y cols. (2021)	EEVV	R	SI	SI : SLA Neoporos®	SI : Acqua®	ALTZ animales y implantes	SI	-	-
Pinotti y cols. (2022)	EEVV	R	SI	NO	SI : Acqua®	ALTZ animales	SI	-	-

Abreviaciones: EEVV: Estudio experimental *in vivo*. A: Animales. C: Cerdos. R: Ratas. HG↑: Hiperglucemia. ALTZ: Aleatorización. NH: Formación de hueso *de novo*. FM: Fenotipo Macrófagos. (-) Falta de datos y/o datos no claros.

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los estudios incluidos recibieron una puntuación entre 72,2% (52) y 91,6% (55), según la escala de ARRIVE (43,44). En particular, la mayoría de las publicaciones se asociaron con puntuaciones mínimas al evaluar los ítems 7,8 y 9 , correspondientes al 50%, 58,3% y 50%, respectivamente. Para los ítems 13 y 14, la puntuación fue de 66,6 %. Para los ítems 3, 16, 17 y 19 la mayoría de las publicaciones se calificaron con puntuaciones medias-altas, correspondientes al 75%, 83,3%,75% y 75%, respectivamente.

Los ítems 10, 18 y 20 recibieron una puntuación del 91,6% y para los otros ítems como por ejemplo “Titulo” o “Resultados y estimación” se asignaron calificaciones máximas hasta un total del 100%.

La puntuación por cada ítem de cada estudio y las medias de estos se resumen en las Tablas 10 y 11 a continuación.

En particular, en la Tabla 10, se asignan valores individuales para cada ítem y para cada uno de los seis estudios según la escala utilizada.

En la Tabla 11, los mismos valores se reportan en porcentajes; la última fila de esta tabla representa la media de los resultados de los distintos ítems de cada estudio, calculada sumando los valores de la columna y dividiendo el total por seis.

El valor k (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0.8 ± 0.3 según la escala de Landis & Koch (45).

Tabla 10 : Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Autor y año de publicación	Ítems																				Tot.artículo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Schlegel y cols. (2011) (51)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0	2	2	1	2	2	2	29
Nemtoi y cols. (2017) (52)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	0	1	2	0	1	2	2	1	26
Lee y cols. (2017) (53)	1	2	2	1	2	2	1	1	0	2	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2	29
Lee y cols. (2021) (54)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	32
Schuster y cols. (2021) (55)	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	33
Pinotti y cols. (2022) (56)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	0	2	2	1	2	2	2	30
Maximum por cada ítem (mínimo = 0)	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	36

En rojo significa que para el ítem indicado no obtuve el valor máximo

Tabla 11 : Media de los ítems en %

RA	Ítems (%)																				Tot. (%)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
(51)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	50	100	100	50	0	100	100	50	100	100	100	80,5	
(52)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	0	100	100	0	50	100	100	50	72,2	
(53)	100	100	100	100	100	100	50	50	0	100	100	100	50	100	100	100	100	50	50	100	80,5	
(54)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	88,8
(55)	100	100	50	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	91,6
(56)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	100	83,3	
M (%)	100	100	75	100	100	100	50	58,3	50	91,6	100	100	66,6	66,6	100	83,3	75	91,6	75	91,6		

Abreviaciones: RA: Referencia artículo. M (%) = Media en % de los estudios por cada ítem

8.4 Síntesis resultados

8.4.1 BIC

De los estudios incluidos en la revisión, cuatro nos aportan datos sobre el contacto hueso-implante en la condición de hiperglucemia (51,52 y 55,56).

Generalmente, el análisis del BIC (%) se realiza con diferentes frecuencias, sin embargo, podemos encontrar dos periodos recurrentes: 7-15 días, para la osteointegración "temprana", y 28-45 días.

Schlegel y cols. (51) y Nemtoi y cols. (52) evaluaron el BIC, respectivamente, hasta 90 y 120 días desde la colocación de los implantes.

Hicimos una media ponderada de los resultados de BIC (%) obtenidos en los estudios (51,55,56) de las dos superficies, calculando 4 valores, dos por la primera valoración (7-15 días) y dos por la segunda (28-45 días).

En particular, el valor medio de BIC (%) a los 7-15 días para la superficie SLA hidrófila fue del 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % de la superficie hidrófoba.

La superficie hidrófila a los 7-15 días obtuvo valores que oscilaron entre el 38 ± 5 % (56) y el 60 ± 20 % (55). En la segunda evaluación, realizada entre 28 y 45 días, el BIC (%) de ambas superficies aumenta. Los valores alcanzados, respectivamente, por las superficies SLA hidrófila e hidrófoba, son $66 \pm 0,7$ %, y 54 ± 2 %. El valor BIC (%) más alto de la superficie SLA hidrófila es 81 ± 2 %, resultado de un cálculo a los 45 días desde la colocación del implante en la tibia de ratones diabéticos (56).

Para el cálculo del BIC total medio (%), a partir del estudio de Schlegel y cols. (51), sólo se utilizaron los datos recopilados a los 30 días, pero no los de la segunda evaluación, ya que el marco temporal en el que se llevó a cabo era muy diferente del considerado (28-45 días).

El estudio de Nemtoi y cols. (52) se excluye de la media ponderada total, tanto para la primera como para la segunda evaluación, porque parece haber incoherencias matemáticas en sus valores. En los resultados cualitativos, de

hecho, reporta consecuencias positivas en el uso de implantes SLActive (SLA con superficie hidrófila), en comparación con los convencionales, pero en los gráficos sobre el BIC no muestra lo mismo.

El artículo de Nemtoi y cols. (52) informa que en ratas diabéticas, existe una diferencia significativa en el BIC% promedio entre el día 60 y el día 120, cuando se utiliza el implante SLA con superficie hidrófoba y cuando se utiliza el implante SLActive. En particular, el BIC% cuando se utiliza el implante SLA con superficie hidrófila es superior, no sólo con respecto a la superficie de comparación, sino también a lo largo del tiempo.

Los resultados descriptivos sobre el BIC (%) se muestran en la Tabla 12. Cada valor medio está asociado a la desviación estándar correspondiente, indicada por el símbolo σ .

Tabla 12: Resultados descriptivos sobre el BIC (%)

Autor(es) y año	30 días						90 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schlegel y cols. (2011)	65	25	12	75	10	12	62	20	18	81	10	18
Autor(es) y año	7-15 días						28-45 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schuster y cols. (2021)	40	20	9	50	10	9	-	-	-	-	-	-
Schuster y cols. (2021)	50	20	9	60	20	9	40	10	9	40	10	9
Pinotti y cols. (2022)	-	-	-	38	5	8	-	-	-	81	2	8
	↓			↓			↓			↓		
M E D I A P O N D E R A D A	$\Sigma = 45 \pm 2 \%$			$\Sigma = 50 \pm 1 \%$			$\Sigma = 54 \pm 2 \%$			$\Sigma = 66 \pm 0,7 \%$		

Abreviaciones: M = Media; σ = Desviación Estándar; Σ = Media ponderada; N°= Numero implantes

8.4.2 Hueso formado

De los estudios incluidos, dos nos proporcionan datos (%) sobre la formación de hueso nuevo (53 y 54). En particular, en ambos estudios se realiza un análisis histo-morfométrica a los 14 y 28 días.

En los estudios considerados se utilizaron ratones con DM tipo 1 (53) y tipo 2 (54), pero los valores obtenidos son bastante similares, especialmente, al utilizar la superficie SLA hidrófoba convencional.

Los valores logrados, desde la media ponderal, para la superficie SLA hidrófoba son $11 \pm 4 \%$ a los 14 días y de $38 \pm 0,5 \%$ a los 28 días.

Para la superficie SLA hidrófila, los resultados medio son $18 \pm 0,4 \%$ a los 14 días y $52 \pm 0,3 \%$ a los 28 días.

Los resultados descriptivos sobre el porcentaje de nuevo hueso se muestran en la Tabla 13. Cada valor medio está asociado a la desviación estándar correspondiente, indicada por el símbolo σ .

Tabla 13: Resultados descriptivos sobre el hueso formado *de novo* (%)

Autor(es) y año	14 días						28 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Lee y cols. (2017)	14	3	15	17	4	15	45	10	15	57	3	15
Lee y cols. (2021)	9	5	15	20	8	15	32	4	15	48	7	15
	↓			↓			↓			↓		
MEDIA PONDERADA	$\Sigma = 11 \pm 4\%$			$\Sigma = 18 \pm 0,4\%$			$\Sigma = 38 \pm 0,5 \%$			$\Sigma = 52 \pm 0,3 \%$		

Abreviaciones: M = Media; σ = Desviación Estándar ; Σ = Media ponderada ; N° = Numero implantes

8.4.3 Fenotipos de los macrófagos

Para el estudio inmuno-histoquímico, y por lo tanto, para el análisis del fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie de los implantes, sólo se aportan datos en 2 artículos (53 y 54). En ambos estudios, los valores numéricos se representan en gráficos de columnas, por lo tanto, hemos superpuesto las columnas para transformar los resultados en unos diagramas sobre el plano cartesiano (Figura 3 y 4).

Los círculos representan las concentraciones de macrófagos M1 y M2 por cada estudio : en particular M1 en fucsia (53) y violeta (54) y M2 en rosa (53) y en lila (54). En el eje X, se reportan los días (1, 4 y 7), que son los momentos del recuento de CD11c+ y CD163+, que representan respectivamente los macrófagos M1 y M2. El eje Y muestra los valores de los fenotipos M1 y M2, en una escala de 100. Gracias al recuento de los "clusters de diferenciaciones" es posible mostrar y estudiar la relación M1/ M2.

El primer gráfico (Figura 3), en particular, muestra la concentración de M1 y M2 en la superficie SLA convencional. Los círculos de los dos estudios se superponen porque los resultados fueron los mismos.

En el segundo gráfico (Figura 4) podemos ver las concentraciones de macrófagos en la superficie SLA hidrófila. En este segundo gráfico, los valores entre los dos estudios (53 y 54) son ligeramente diferentes en el 4º día, por lo que, los círculos no se superponen.

En la superficie SLA convencional del día 1 tenemos más macrófagos M1 que M2 y este predominio se presenta también el día 4. Concretamente, la relación M1/M2 en el día 1 de la superficie hidrófoba será de 1,3. El día 7, el número de macrófagos M1 es igual al de M2, por lo tanto la relación M1/M2, será de 1.

En la superficie hidrófila, se observa una mayor presencia de CD11c+ y, por tanto, de macrófagos M1 el primer día en ambos estudios (53 y 54).

Concretamente, la relación M1/M2 en el día 0 de la superficie hidrófila será de 1,1. En el día 4 se informa de una ligera diferencia a favor de los

macrófagos M2 con un “p value” de $p = 0,02$ (53) y $p < 0,01$ (54). En particular, la relación M1/M2 en el día 7 será igual a 0,76 (p value $p < 0,01$).

Lee y cols. (54) reportan que la modulación fenotípica de los macrófagos por la superficie modSLA (SLA hidrófila) fue la siguiente: la expresión de CD11 (M1) se redujo en un 50% durante 7 días de cultivo, mientras que la expresión de CD163 (M2) aumentó en un 50%.

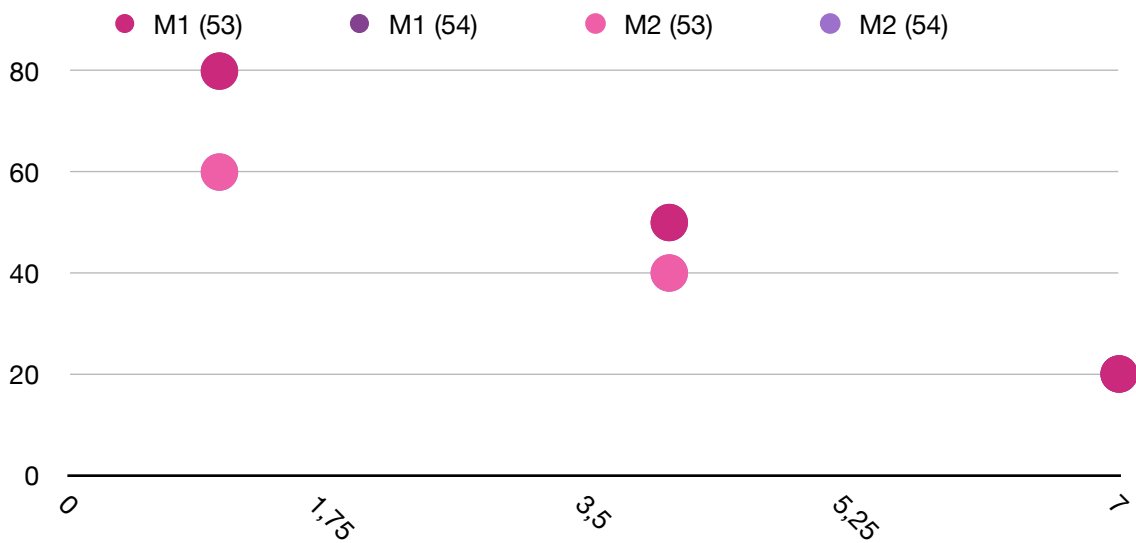


Figura 3: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófoba. “Elaboración propia” (53,54)

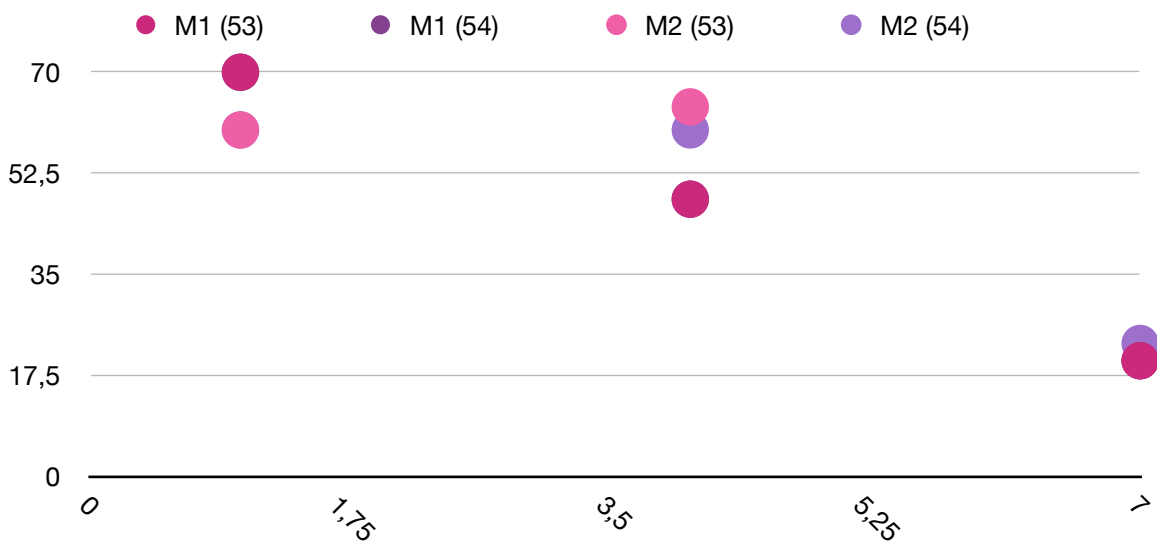


Figura 4: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófila. “Elaboración propia” (53,54)

9. DISCUSIÓN

Las revisiones sistemáticas y las meta-análisis son el núcleo de la odontología basada en la evidencia (OBE), por lo que los experimentos son cruciales para soportar sus calidades.

Esta revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia sobre el uso de implantes SLA hidrófobos frente a los hidrófilos en condiciones de hiperglucemia. El objetivo fue evaluar ambas superficies en los resultados de osteointegración; y de forma específica estudiar el valor del BIC, así como el porcentaje de hueso nuevo formado y el fenotipo de los macrófagos, adheridos a la superficie de los implantes.

9.1 Discusión sobre los resultados obtenidos

Los resultados de esta revisión muestran que los implantes con superficie hidrófila promueven una mejora en el proceso de osteointegración en comparación con los implantes SLA hidrófobos, también en la condición de hiperglucemia. La evidencia científica actual no dispone de revisiones sistemáticas completamente iguales a la que hemos realizado nosotros, por lo que la comparación se realiza con revisiones sistemáticas similares o estudios pre-clínicos y/o clínicos, que fueron excluidos de esta revisión por otros motivos.

9.1.1 BIC

Combinando dos modelos animales (cerdos y ratas), los resultados de esta revisión demuestran que la superficie SLA hidrófila puede producir un mayor nivel de BIC (%) en la condición de hiperglucemia (51,52 y 55,56).

Debe tenerse en cuenta que el tipo de modelo animal, la dosis de STZ y el sitio, donde los implantes fueron colocados, pueden haber influido en el resultado de nuestra revisión. Schlegel y cols. (51) fueron los únicos que utilizaron cerdos diabéticos y colocaron implantes en el *os frontal*.

En la literatura actual, existen estudios en animales sanos que confirman nuestros resultados (57, 58, 59). En particular, los estudios pre-clínicos de Alayan y cols. (57) y Abdel-Haq y cols. (58) informan de valores de BIC significativamente superiores de la superficie SLA hidrófila frente a la hidrófoba a las 4 semanas tras la colocación del implante. Alayan y cols. (57) y Abdel-Haq y cols. (58) utilizaron ovejas sanas y no animales diabéticos, a diferencia de nuestra revisión, por lo que no se pueden comparar los resultados numéricos.

Sartoretto y cols. (59) realizaron un estudio, similar al nuestro, comparando implantes SLA hidrófilos e hidrófobos, colocados en tibias de ratones sanos, con el objetivo de conocer el impacto de las propiedades superficiales de estos implantes en la osteointegración, mediante el análisis de la característica superficial y una evaluación histo-morfométrica del contacto hueso-implante. Los resultados mostraron que la química superficial y la humectabilidad de los implantes hidrófilos aceleraban la osteointegración y aumentaban el BIC. Por lo tanto, el mayor valor del contacto hueso-implante podría atribuirse a las características adicionales que presenta la superficie hidrófila, como se ha descrito en varios estudios anteriores (18,20,60). De hecho, la hidrofília influye en las interacciones entre el implante y el tejido circundante, tanto con moléculas inorgánicas (por ejemplo el calcio) como orgánicas (por ejemplo las proteínas). Los osteoblastos que crecen sobre una superficie hidrófila (α de contacto con el agua igual a 0°) y químicamente activa crean un entorno osteogénico, aumentando los factores locales hasta 15 veces (29,60). A estas características, se añade la presencia de una capa de óxido (TiO_2), que absorbe con mayor facilidad la sangre (20). El resultado es una "humectación" homogénea de toda la superficie sin la formación de una interfaz aire/agua, lo que sugiere una capa de acondicionamiento más íntima en las SLA hidrófila que en las hidrófoba (18,20,60). Por lo tanto, tenemos una mayor tasa de formación de hueso y BIC.

A pesar de la presencia de estos resultados positivos, existen otros estudios en la literatura actual que demuestran que el valor de BIC es mayor

para los implantes SLA hidrófilos, sin embargo, estos niveles superiores se limitan a la osteointegración inicial del implante (18,28,61).

Buser y cols. (61) demostraron, de hecho, que la superficie hidrófila SLActive presentaba un aumento del 49,3% en el contacto hueso-implante en comparación con la superficie SLA convencional a las 2-4 semanas, pero a las 8 semanas los valores obtenidos de las superficies eran similares. Además de los estudios *in vivo*, encontramos un estudio realizado en humanos sanos (28), que informó de datos similares. Lang y cols. (28) demostraron que los valores de BIC eran más pronunciados para los implantes hidrófilos después de 2 y 4 semanas, en comparación con los hidrófobos (14,8% versus a 12,2% y 48,3% versus a 32,4%, respectivamente), pero después de 42 días, esta diferencia no era evidente (61,6% versus a 61,5%).

Desafortunadamente, el único estudio que compara superficies SLA hidrófila y hidrófoba en la condición de DM mal controlada es el de Khandelwal y cols. (18): se incluyeron 24 pacientes con DM 2, con niveles de HbA1c entre 7,5 y 11,4 % (5) para estudiar la estabilidad del implante (ISQ), que está estrechamente relacionada con el valor BIC (62), en el momento de la colocación y durante un período de 2 a 16 semanas. La estabilidad de los implantes fue similar en los implantes SLA convencionales y hidrófilos (18).

9.1.2 Hueso formado *de novo*

Como resultados específicos adicionales, se calculó el porcentaje de nuevo hueso formado. El análisis histomorfométrico muestra que la media de formación ósea es mayor con la superficie SLA hidrófila que con la hidrófoba en las ratas diabéticas (53 y 54). Los valores obtenidos para la superficie SLA hidrófila son superiores tanto a los 14 días con un valor de $18 \pm 0,4$ % como a los 28 días con un valor de $52 \pm 0,3$ % (Tabla 13).

Estos resultados concuerdan con estudios anteriores, que demostraron que la superficie hidrófila favorecía una mayor formación ósea en condiciones sistémicas comprometidas: tanto en ratas diabéticas (46) como en conejos con osteoporosis (63).

En particular, los valores numéricos están en la línea con los obtenidos en el estudio de Hamlet y cols. (46). Los autores realizaron un estudio en ratas "Wistar" con DM inducido y observaron que el valor medio de la nueva formación ósea fue del 39,89% en las cúpulas SLA hidrófoba y del 44,61% en la hidrófila. En el estudio de Hamlet y cols. (46), hay diferencias respecto a los estudios de nuestra revisión (53, 54): no se utilizaban implantes sino "cúpulas" de titanio y el tiempo en el que se calculó la formación ósea fue a los 48 días. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que tanto nuestros resultados como los de Hamlet y cols. (46) se refieren a la formación de hueso en ratones a nivel del cráneo. La selección cuidadosa de los modelos animales es vital para el desarrollo y la aplicación de terapias específicas que mejoren la salud y el bienestar de los pacientes. A la hora de traducir los resultados, en lo que se refiere a la tasa de formación ósea, hay que destacar los diferentes valores entre humanos y animales. La tasa de formación ósea es mayor en el hueso esponjoso que en el cortical y tiende a ser mayor en los mamíferos pequeños (por ejemplo ratones) que en los grandes. Además, la tasa de formación en ratones a nivel de hueso corticale es mayor que en humanos (19 % frente a 3-4 % respectivamente) (64). Los modelos de hueso plano más comunes son el *calvarium*, las costillas y el ilion. El *calvarium* de ratas y de lapón son los más utilizados para los estudios *in vivo*. En general, los modelos de defectos calvarios en mamíferos pequeños y grandes son modelos validos para la experimentación (64).

9.1.3 Fenotipo de los macrófagos

El estado inflamatorio de los macrófagos es esencial en la regeneración y la osteointegración (31,65,66). Los resultados de esta revisión muestran que la superficie SLA hidrófila, al día 7, presenta una prevalencia de macrófagos M2, pro-reparativos. El valor encontrado no es significativamente relevante pero coincide con la literatura actual (67,68).

Donohoe y cols. (67) han publicado una revisión sistemática para determinar si existe una diferencia en la respuesta inflamatoria de los macrófagos a la superficie SLActive (SLA hidrófila) en comparación con la SLA hidrófoba. En la revisión, se descubrió que el uso de superficies SLActive reduce la expresión pro-inflamatoria de los macrófagos en comparación con las superficies hidrófoba, en particular, a las 24 y 72 horas y, entonces, los autores concluyeron que la superficie SLActive puede modular la respuesta inflamatoria de los macrófagos hacia un estado anti-inflamatorio. Esta reducción de la inflamación y el aumento de las señales osteogénicas de los macrófagos pueden ser, en parte, responsables de un mayor BIC encontrado en las superficies SLA hidrófila en comparación con las SLA hidrófoba (28). Nuestra revisión difiere de la anterior, de Donohoe y cols. (67) porque incluye estudios *in vivo* (53, 54) y los implantes son colocados en la condición de hiperglucemia. En 2021, también Abaricia y cols. (68) llevaron a cabo un estudio en ratones sanos, en el que informaron de que los implantes de titanio-circonio con tratamiento superficial SLActive presentaban cantidades significativamente mayores de macrófagos M2 en comparación con los implantes con tratamiento superficial SLA al cabo de 3 días. Los macrófagos M1 estaban presentes en menor número en el titanio-circonio con tratamiento superficial SLActive que en el SLA convencional.

Los estudios sobre la cicatrización de heridas diabéticas se ha asociado a un fenotipo de macrófagos M1 desregulado, mientras que la cicatrización normal se asocia a un fenotipo de macrófagos M2 (17). Sin embargo, la terapia con implantes dentales de titanio-circonio con un tratamiento de superficie

SLActive ha demostrado tener un éxito del 100% en pacientes con DM 2 bien controlados y mal controlados, aunque estos estudios tienen tiempos de seguimiento clínico cortos (69). Se necesitan más estudios para determinar el beneficio clínico que pueden tener los implantes dentales con tratamiento de superficie SLA hidrófilos en pacientes con diabetes, que pueden predisponer a los pacientes hacia un fenotipo de macrófagos M1 durante la cicatrización.

9.2 Limitaciones del estudio

La principal limitación de esta revisión sistemática fue la escasez de estudios que evaluaran la osteointegración de los implantes SLA en la condición de hiperglucemia. A la falta de estudios, se suma la ausencia de datos cuantitativos en los artículos incluidos: por esta razón no fue posible realizar un meta-análisis. La falta de datos cuantitativos, para todas las medidas de resultado en la mayoría de los estudios, dificulta la interpretación de los resultados obtenidos. En consecuencia, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad metodológica entre estos estudios, en cuanto al modelo animal (1 en cerdos y 5 en ratas), los periodos de evaluación, la geometría del implante (por ejemplo, diferencias en longitud y/o diámetro). La mayoría de los estudios utilizaron discos de titanio tratado, simulando la superficie de cuerpos de implantes. Aunque estas muestras imitan exactamente la microestructura de la superficie, la macroestructura (forma de las roscas) no es idéntica. Como consecuencia, el BIC y la formación de hueso pueden resultar alterados. Diferentes fueron también los sitios donde los implantes se colocaron. En las ratas, por ejemplo, es muy recomendable utilizar tibias y *calvarium*, debido a la similitud en la formación ósea con los humanos, pero esto no nos permite evaluar la bio-película de la cavidad oral (63). De igual manera, en todos los estudios se utilizaron inyecciones de STZ para inducir un fenotipo que recuerda el DM en animales. Aunque en la mayoría de los estudios analizados se utilizó una sola inyección de STZ, la dosis de STZ varió de 35 (55) a 70 mg/kg (53) en ratas y 90 mg/kg en cerdos (51).

Otro factor a tener en cuenta, es que esta revisión evaluó únicamente la osteointegración hasta un máximo de 120 días (52), sin plantear un seguimiento prolongado. El "reto" de los implantes, sobretodo en la diabetes, es sobrevivir a periodos de hiperglucemia continua, ya que los implantes instalados en pacientes diabéticos han demostrado una mayor posibilidad de verse afectados por la enfermedad peri-implantaria y tienen un éxito reducido en comparación con los implantes instalados en pacientes sanos (8,40).

9.3 Perspectivas futuras

En esta revisión sistemática, se ha intentado evaluar de forma controlada los estudios disponibles sobre la osteointegración de los implantes SLA hidrófilos y hidrófobos en la condición de hiperglucemia, aunque la formulación de conclusiones concretas parece difícil, porque como se ha descrito en el párrafo anterior, disponemos de poca literatura sobre este tema. En particular hay pocos estudios *in vivo* relativos a la osteointegración de implantes hidrófilos y/o hidrófobos y aún menos, experimentos en pacientes diabéticos. Por esta razón, nuestra revisión pone de manifiesto la necesidad de realizar más investigación sobre el tema. En particular, en los estudios futuros *in vivo*, debería reducirse la heterogeneidad de los parámetros para poder realizar meta-análisis, como recomiendan, también otros trabajos (40).

A partir de las conclusiones de los estudios de Schlegel (51), Nemtoi (52) y Pinotti (56), es posible trasladar los resultados obtenidos *in vivo* a los pacientes diabéticos. Los resultados de nuestra revisión, de hecho, se basan en estudios en animales y en situaciones clínicas, hay otros factores no considerados que tenemos que estudiar. Si hace unos años, la diabetes se consideraba una contraindicación relativa por la colocación de los implantes, hoy en día, con la investigación debemos buscar la mejor solución en estos pacientes, donde el estado sistémico amenazaba la osteointegración, sobretodo en la condición de hiperglucemia. Además, basándose en las conclusiones de los estudios de Lang y cols. (28) y Khandelwal y cols. (18), es necesario realizar un seguimiento más prolongado de los pacientes para

comprobar si el BIC (%) se mantiene más elevado en la superficie SLA hidrófila o con el tiempo obtiene los mismos valores que en la superficie convencional. Otra cuestión que debe estudiarse es la relación entre la hidrofília de la superficie y la estimulación de macrófagos pro-reparativos, porque la inflamación es a la base de las consecuencias de la hiperglucemia (5,6,11,13,14,15).

10. CONCLUSIONES

Conclusion general

1. Los implantes SLA con superficie hidrófila pueden promover una mejora en el proceso de osteointegración en comparación con los implantes SLA hidrófobos, también en la condición de hiperglucemia.

Conclusiones específicas

1. La superficie SLA hidrófila puede producir un mayor nivel de BIC (%) en la condición de hiperglucemia
2. El porcentaje de formación ósea es mayor con la superficie SLA hidrófila que con la hidrófoba en ratas diabéticas
3. En el primer día el fenotipo de macrófagos M1 es mayor en ambas superficies y ,en el día 7, hay una prevalencia de macrófagos M2, pro-reparativos, sobre la superficie hidrófila aunque este valor no es significativamente relevante.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic Of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2019 Apr 5;17.
2. Ogata Y. Risk factors for peri-implant diseases. 1st ed. Ogata Y, editor. *Risk Factors for Peri-implant Diseases*. Chiba: Springer International Publishing; 2020. p. 1–120.
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;128:40-50.
4. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018 Jul;126(07):406–10.
5. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
6. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: A systematic literature review. *Journal of Periodontology*. 2009;80(11):1719-30.
7. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and Clinical Challenge. *Periodontology 2000*. 2018;78(1):59-97.
8. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann WG, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(9):765-74.
9. O'Brien WJ. *Dental Materials and their selection*. Chicago: Quintessence Publ.; 2008. p. 300-312.
10. Vijay R, Mendhi J, Prasad K, Xiao Y, MacLeod J, Ostrikov K(K, et al. Carbon nanomaterials modified biomimetic dental implants for diabetic patients. *Nanomaterials*. 2021;11(11):2977.

11. King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: A review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Archives of Osteoporosis*. 2016;11(1).
12. Torii R, Yamamoto N, Hasegawa M, Kato S, Kawai R, Yoshida W, et al. An investigation of osteogenesis on titanium surfaces using a type 2 diabetes rat model. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2013;22(4):439-44.
13. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):542.
14. Levinger I, Seeman E, Jerums G, McConell GK, Rybchyn MS, Cassar S, et al. Glucose-loading reduces bone remodeling in women and osteoblast function in vitro. *Physiological Reports*. 2016;4(3).
15. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Medicinal Research Reviews*. 2003;23(2):117-45.
16. Moreira CA, Barreto FC, Dempster DW. New insights on diabetes and bone metabolism. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2015;37(4).
17. Wu X, He W, Mu X, Liu Y, Deng J, Liu Y, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns & Trauma*. 2022 Jan 1;10.
18. Khandelwal N, Oates TW, Vargas A, Alexander PP, Schoolfield JD, Alex McMahan C. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 Diabetes mellitus - a randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Dec 6;24(1):13–9.
19. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–11.
20. Sezin M, Croharé L, Ibañez JC. Microscopic Study of Surface Microtopographic Characteristics of Dental Implants. *The Open Dentistry Journal*. 2016 Apr 30;10(1):139–47.
21. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1991 Jul;25(7):889–902.

22. Goyal N, Kaur R. Effect Of Various Implant Surface Treatments On Osseointegration - A Literature Review. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2012 Mar 1;4(1):154–7.
23. Del Fabbro M., Taschier S., Addis A. Valutazione della osteointegrazione di impianti in titanio aventi superfici ruvide ottenute con differenti metodiche. Milano; 2015 Jun.
24. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Feb 15;24(2):203–9.
25. Li D, Ferguson SJ, Beutler T, Cochran DL, Sittig C, Hirt HP, et al. Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acid-etched titanium surface for dental implants. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2002 Feb 14;60(2):325–32.
26. Bornstein MM, Schmid B, Belser UC, Lussi A, Buser D. Early loading of non-submerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface. *Clinical Oral Implants Research*. 2005 Nov 14;16(6):631–8.
27. Cochran DL, Buser D, Ten Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor TM, Bernard J-P, et al. The use of reduced healing times on ITI® implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface:. *Clinical Oral Implants Research*. 2002 Apr;13(2):144–53.
28. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Mar 9;22(4):349–56.
29. Bang S-M, Moon H-J, Kwon Y-D, Yoo J-Y, Pae A, Kwon IK. Osteoblastic and osteoclastic differentiation on SLA and hydrophilic modified SLA titanium surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. 2013 Apr 8;25(7):831–7.
30. Hamlet S, Alfarsi M, George R, Ivanovski S. The effect of hydrophilic titanium surface modification on macrophage inflammatory cytokine gene expression. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Nov 1;23(5):584–90.
31. Hotchkiss KM, Reddy GB, Hyzy SL, Schwartz Z, Boyan BD, Olivares-Navarrete R. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation. *Acta Biomaterialia*. 2016 Feb;31:425–34.

32. Hamlet SM, Lee RSB, Moon H, Alfarsi MA, Ivanovski S. Hydrophilic titanium surface-induced macrophage modulation promotes pro-osteogenic signalling. *Clinical Oral Implants Research*. 2019 Aug 30;30(11):1085–96.
33. Hotchkiss KM, Clark NM, Olivares-Navarrete R. Macrophage response to hydrophilic biomaterials regulates MSC recruitment and T-helper cell populations. *Biomaterials*. 2018 Nov;182:202–15.
34. Nelson K, Stricker A, Raguse J -D., Nahles S. Rehabilitation of irradiated patients with chemically modified and conventional SLA implants: a clinical clarification. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2016 Sep 27;43(11):871–2.
35. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols in Pharmacology*. 2015 Sep 1;5.47.1–20.
36. Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, Nakhate KT, Ojha S, Patil CR, et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes – A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemico-Biological Interactions*. 2016 Jan;244:49–63.
37. Zhang B, Yang Y, Yi J, Zhao Z, Ye R. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2021 Jun 30;56(5):991–1005.
38. T. A, C. J. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 2001 Oct 1;10(0):S96–101.
39. Katyayan PA, Katyayan M, Shah RJ. Rehabilitative Considerations for Dental Implants in the Diabetic Patient. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. 2012 Nov 1.
40. Al Ansari Y, Shahwan H, Chrcanovic BR. Diabetes Mellitus and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials*. 2022 Apr 29;15(9):3227.
41. Andrade CAS, Paz JLC, de Melo GS, Mahrouseh N, Januário AL, Capeletti LR. Survival rate and peri-implant evaluation of immediately loaded dental implants in individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Sep 29;26(2):1797–810.

42. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.
43. Ramamoorthi M, Bakkar M, Jordan J, Tran SD. Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT Guidelines. *Stem Cells International*. 2015;2015:1–28.
44. Schwarz F, Iglhaut G, Becker J. Quality assessment of reporting of animal studies on pathogenesis and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis. A systematic review using the ARRIVE guidelines. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012 Feb;39:63–72.
45. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33:363–74.
46. S.B. Lee, M. Retzepe, A. Petrie, A.R. Hakimi, F. Schwarz, N. Donos, The effect of diabetes on bone formation following application of the GBR principle with the use of titanium domes, *Clin, Oral Implants Res*. 24 (2013) 28–35.
47. Vasak C, Busenlechner D, Schwarze UY, Leitner HF, Munoz Guzon F, Hefti T, et al. Early bone apposition to hydrophilic and hydrophobic titanium implant surfaces: A histologic and histomorphometric study in minipigs. *Clinical Oral Implants Research*. 2013;25(12):1378-85.
48. Roehling SK, Meng B, Cochran DL. Sandblasted and acid-etched implant surfaces with or without high surface free energy: Experimental and clinical background. *Implant Surfaces and their Biological and Clinical Impact*. 2015;:93-136.
49. Zhou W, Tang S, Reich KM, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus on the osseointegration of titanium implants with different surface modifications-A histomorphometric study in high-fat diet/ low-dose streptozotocin – treated rats. *Implant Dent*. 2019;28 (1):11–19.
50. Ramenzoni LL, Bösch A, Proksch S, Attin T, Schmidlin PR. Effect of high glucose levels and lipopolysaccharides-induced inflammation on osteoblast

- mineralization over sandblasted/acid-etched titanium surface. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2020;22(2):213-9.
51. Schlegel KA, Prectl C, Möst T, Seidl C, Lutz R, von Wilmsowky C. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Nov 24;24(2):128–34.
 52. Nemţoi A, Trandafir V, Paşca AS, et al. Osseointegration of chemically modified sandblasted and acid-etched titanium implant surface in diabetic rats: a histological and scanning electron microscopy study. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(3):881–886.
 53. Lee R, Hamlet S, Ivanovski S. The influence of titanium surface characteristics on macrophage phenotype polarization during osseous healing in type I diabetic rats: A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017Oct;28(10).
 54. Lee RSB, Hamlet SM, Moon H-J, Ivanovski S. Re-establishment of macrophage homeostasis by titanium surface modification in type II diabetes promotes osseous healing. *Biomaterials*. 2021 Jan;267:120464.
 55. Schuster AJ, de Abreu JLB, Pola NM, Witek L, Coelho PG, Faot F. Histomorphometric analysis of implant osseointegration using hydrophilic implants in diabetic rats. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Mar 25;25(10):5867–78.
 56. Pinotti FE, Aron MAT, Oliveira GJPL de, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC. Implants with hydrophilic surfaces equalize the osseointegration of implants in normo- and hyperglycaemic rats. *Brazilian Dental Journal*. 2022 Dec;33(6):71–7.
 57. Alayan J, Vaquette C, Saifzadeh S, Hutmacher D, Ivanovski S. Comparison of early osseointegration of SLA® and SLActive® implants in maxillary sinus augmentation: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017 Nov 1;28(11):1325–33.
 58. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kürkçü M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2010 Oct 13;22(3):265–74.

59. Sartoretto Sc, Alves Atnn, Resende Rfb, Calasan-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(3):279–87.
60. Ferguson SJ, Brogгинi N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006;78A(2):291–7.
61. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface. *Journal of Dental Research*. 2004 Jul;83(7):529–33.
62. Park IP, Kim SK, Lee SJ, Lee JH. The relationship between initial implant stability quotient values and bone-to-implant contact ratio in the rabbit tibia. *The Journal of Advanced Prosthodontics*. 2011;3(2):76.
63. Mardas N, Schwarz F, Petrie A, Hakimi AR, Donos N. The effect of SLActive surface in guided bone formation in osteoporotic-like conditions. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Apr 1;22(4):406–15.
64. Taguchi T, Lopez MJ. An overview of de novo bone generation in animal models. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020 Sep 23;39(1):7–21.
65. Trindade R, Albrektsson T, Galli S, Prgomet Z, Tengvall P, Wennerberg A. Bone Immune Response to Materials, Part II: Copper and Polyetheretherketone (PEEK) Compared to Titanium at 10 and 28 Days in Rabbit Tibia. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Jun 7;8(6).
66. Trindade R, Albrektsson T, Galli S, Prgomet Z, Tengvall P, Wennerberg A. Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2017 Dec 28;20(1):82–91.
67. Donohoe E, Kahatab R, Barrak F. A systematic review comparing the macrophage inflammatory response to hydrophobic and hydrophilic sandblasted large grit, acid-etched titanium or titanium–zirconium surfaces during in vitro studies. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2023 Mar 29.

68. Abaricia JO, Shah AH, Ruzga MN, Olivares-Navarrete R. Surface characteristics on commercial dental implants differentially activate macrophages in vitro and in vivo. *Clinical Oral Implants Research*. 2021 Feb 7;32(4):487–97.
69. Latimer JM, Roll KL, Daubert DM, Zhang H, Shalev T, Wolff LF, et al. Clinical performance of hydrophilic, titanium-zirconium dental implants in patients with well-controlled and poorly controlled type 2 diabetes: 1-Year results of a dual-center cohort study. *Journal of Periodontology*. 2022 Jan 3.

12. ANEXOS

Índice de figuras y tablas

- Figura 1: Consecuencias de la hiperglucemia a nivel celular
- Figura 2: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática (42)
- Figura 3: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófoba
- Figura 4: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófila
- Tabla 1: Resultados de las pruebas diagnósticas de la DM
- Tabla 2: Comparación entre las superficies de los implantes
- Tabla 3 : “Estrategia de búsqueda sistemática” (Anexos)
- Tabla 4: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas (Anexos)
- Tabla 5: Extracción de datos sobre los animales (Anexos)
- Tabla 6: Extracción de datos sobre los implantes (Anexos)
- Tabla 7: Items para evaluar la calidad de los estudios (43,44) (Anexos)
- Tabla 8: Panorámica de los artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática
- Tabla 9: Características de los estudios revisados
- Tabla 10: Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo
- Tabla 11: Media de los ítems en %
- Tabla 12: Resultados descriptivos sobre el BIC (%)
- Tabla 13: Resultados descriptivos sobre el hueso formado (%)
- Listado de check-list guía PRISMA (42)

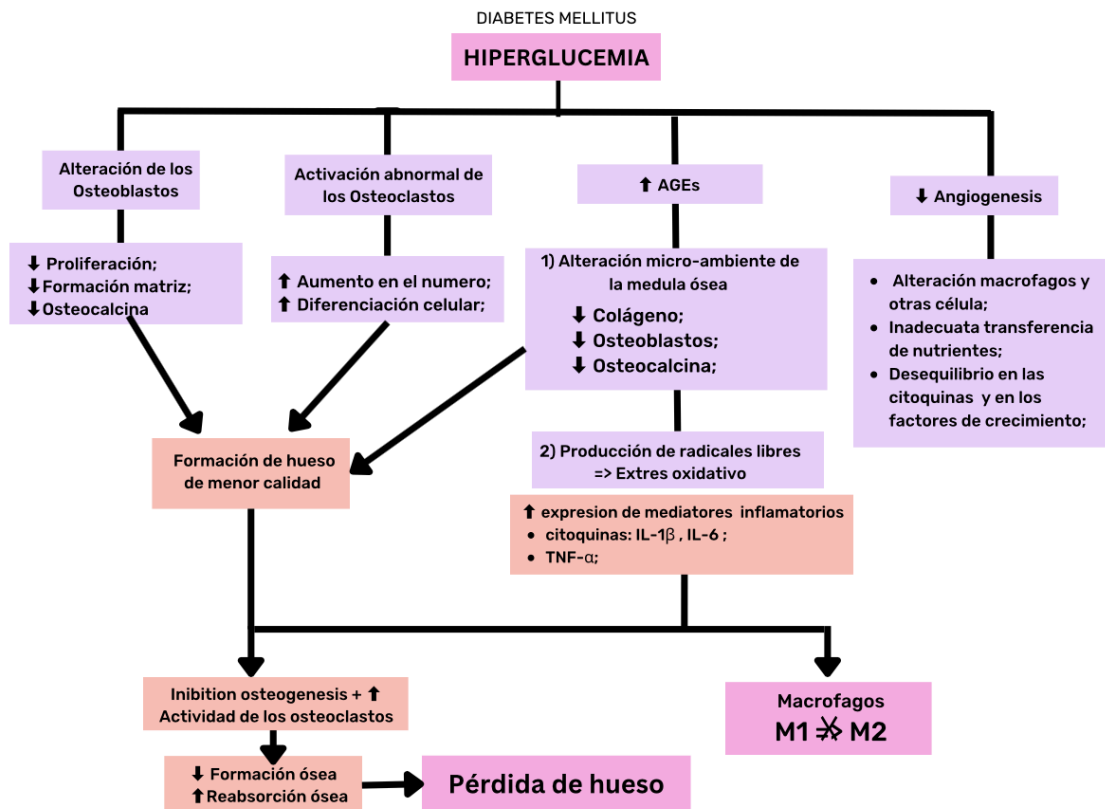


Figura 1: Consecuencias de la hiperglucemia a nivel celular

“Elaboración propia” (5,6,11,13,14,15)

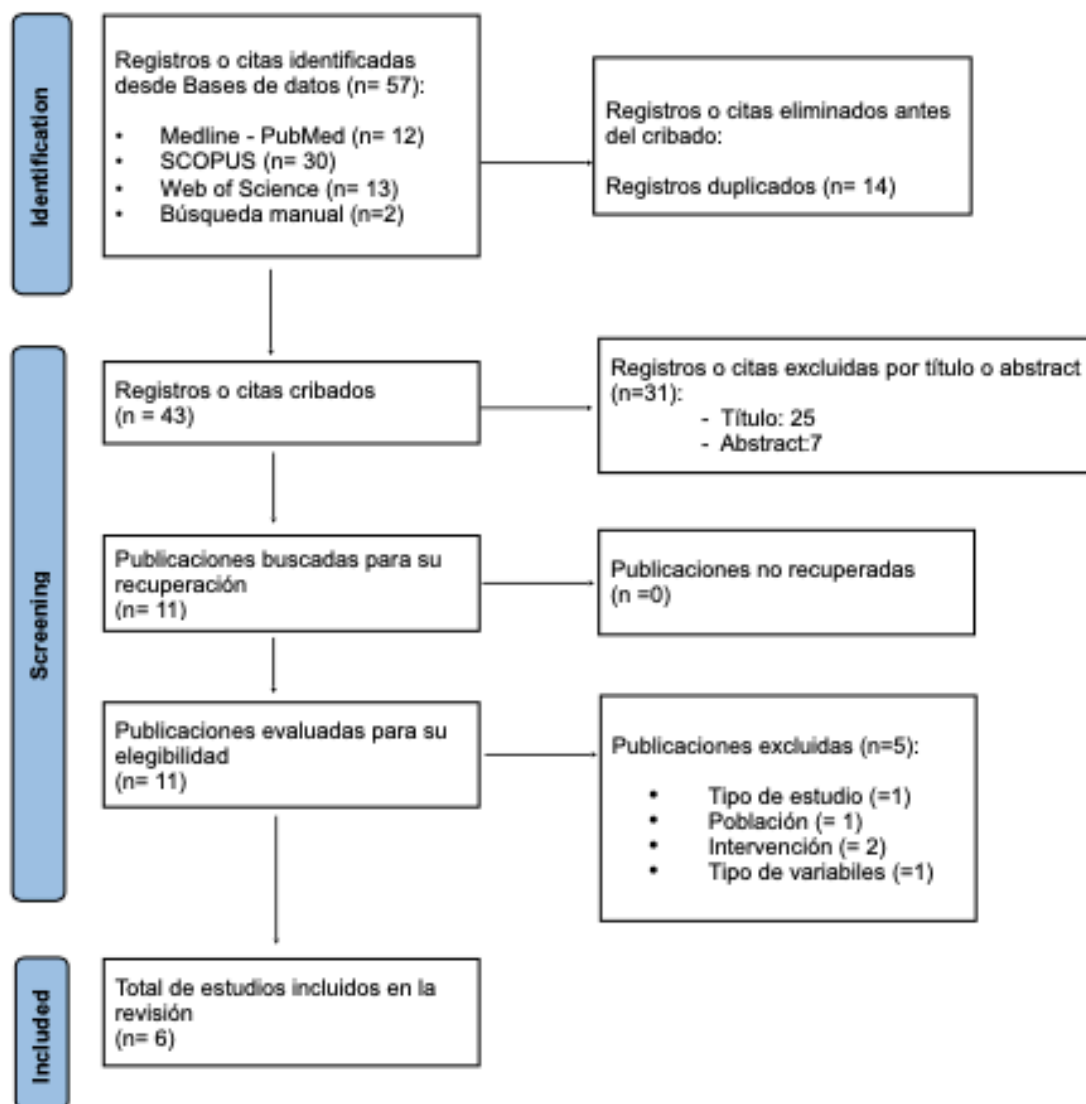


Figura 2 : Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática (42)

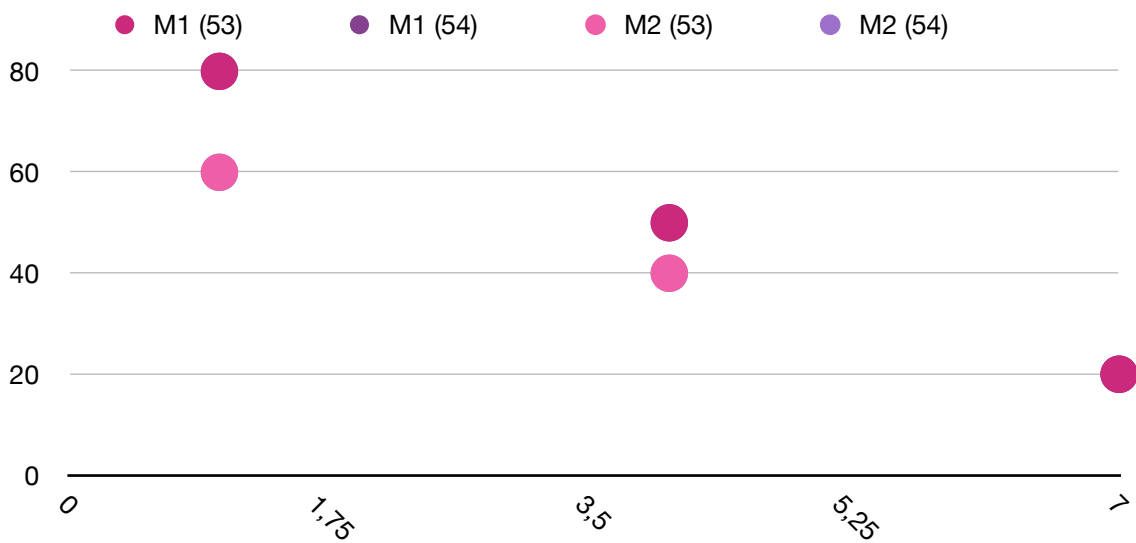


Figura 3: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófoba. "Elaboración propia" (53,54)

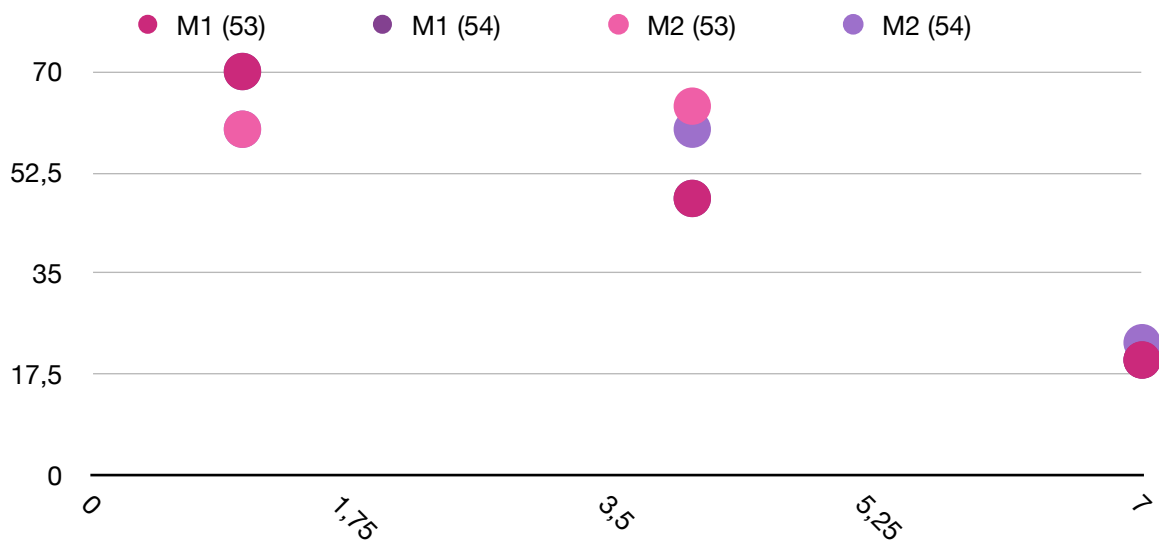


Figura 4: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófila. "Elaboración propia" (53,54)

Tabla 3: “Estrategia de búsqueda sistemática”

POPULACION	#1. "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR Hyperglycemia
INTERVENCION	#2. Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface
COMPARACION	#3. Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants
OUTCOME	#4. ((osseointegration[MeSH Terms]) OR (osseointegration)) OR (bone gain)) OR (BIC)) OR (bone resorption)) OR (bone healing)) OR (Osteoblasts)) OR (macrophages[MeSH Terms])) OR (macrophages))
COMBINACION DE BUSQUEDA:	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabla 4: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas

Base de datos	Búsqueda	N° de artículos	Fecha
PUBMED	(((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR Hyperglycemia) AND (Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND (Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND((((((((osseointegration[MeSH Terms] OR (osseointegration)) OR (bone gain)) OR (BIC)) OR (bone resorption)) OR (bone healing)) OR (Osteoblasts)) OR (macrophages[MeSH Terms])) OR (macrophages))	12	01.02.2023
SCOPUS	(ALL ("diabetes mellitus" OR "diabetes insipidus" OR diabetes OR mellitus AND diabetes OR dm OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia" OR hyperglycemia) AND ALL (hydrophilic AND sla AND implants OR slactive AND implants OR slactive OR mod-sla OR titanium AND implant AND surface) AND ALL (hydrophobic AND sla AND dental AND implants OR sla AND conventional AND implants OR sla AND implants) AND ALL ("osseointegration" OR osseointegration OR bone AND gain OR bic OR bone AND resorption OR bone AND healing OR osteoblasts OR "Macrophages" OR macrophages))	30	01.02.2023
WOS	(((TS=("diabetes mellitus" OR "diabetes insipidus" OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR Hyperglycemia)) AND TS=(Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND TS=(Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND TS=(osseointegration OR bone gain OR BIC OR bone resorption OR bone healing OR Osteoblasts OR macrophages)	13	01.02.2023

Tabla 5: Extracción de datos sobre los animales

Autor(es) y año	Diseño estudio	H G ↑ (si/no)	G	E	E d a d (meses)	P e s o (gramos)	N°AD	STZ (via)	S T Z (dosis)	BGL
Cerdos										
Schlegel y cols. (2011)	EEVV	SI	-	-	18	-	12 → 11	1 IJ. INT.	90 mg / kg	-
Ratas										
Nemtoi y cols. (2017)	EEVV	SI	♂	W	-	300–350	28 → 26	1 IJ INT	45 mg / kg	> 200 mg/ dL
Lee y cols. (2017)	EEVV	SI	♀	SD	3	250 ± 20	15	1 IJ INT	70 mg / kg	> 20 mmol/l
Lee y cols. (2021)	EEVV	SI DM II	♀	SD GK	2-3	250 ± 20	15 GK	-	-	13.3 mmol/L
Schuster y cols. (2021)	EEVV	SI	♂	W	3	300–350	27	IJ	35 mg / kg	> 250 mg/ dL
Pinotti y cols. (2022)	EEVV	SI	♂	H	3	-	32	IJ INT	50 mg / kg	> 300 mg/ dL

Abreviaciones: EEVV: Estudio experimental *in vivo*. HG↑: Hiperglucemia. G: Genero. E: Especies. W: Wistar rat. SD: Sprague-Dawley rat. GK: Goto Kakizaki. H: Holtzman. N° AD: Numero Animales Diabéticos. IJ: Inyección. INT: Intraperitoneal. BGL: Blood Glucose Level. (-) Falta de datos y/o datos no claros.

Tabla 6: Extracción de datos sobre los implantes

Autor(es) y año	NT °	I x A	N SLA ^{FOBO} °	N SLA ^{FILO} °	Ubicació n	Sutura (si/no)	D (mm)	TS BIC (días)	TS NH (días)	TS FM (días)
Cerdos										
Schlegel y cols. (2011)	66	6	33	33	<i>Os frontale</i>	SI	4,1 Ø y 12 L	30 y 90	-	-
Ratas										
Nemtoi y cols. (2017)	44	2	26 → 21	26 → 23	Metáfisis Ds ¹ del fémur Iz ²	SI	1 Ø x 3 L	60 y 120	-	-
Lee y cols. (2017)	30	2	15	15	<i>Calvaria</i>	SI	5 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Lee y cols. (2021)	30	2	15	15	<i>Calvaria</i>	SI	15 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Schuster y cols. (2021)	54	2	27	27	Tibia dx y iz	SI	2.2 Ø x 4 L	7, 14 y 28	-	-
Pinotti y cols. (2022)	32	2	-	32	Tibia dx y iz	SI	2.2 Ø y 4 L	15 y 45	-	-

Abreviaciones: NT°: Numero total de implantes. IxA: implantes por animal. Ds¹: Distal. Iz²: Izquierdo D: Dimension. L: Longitud. TS: tiempo de seguimiento. NH: Formación de hueso *de novo*. FM: Fenotipo Macrofagos. (-) Falta de datos y/o datos no claros.

Tabla 7: Ítems para evaluar la calidad de los estudios incluidos (43,44)

#	Descripción	Calificación	#	Descripción	Calificación
1	Título	0 = inexacto/no conciso 1 = exacto y conciso	11	Asignación de los animales a los grupos	0 = no 1 = si
2	Resumen	0 = claramente inexacto 1 = posiblemente exacto 2 = claramente exacto	12	Resultados experimentales	0 = no 1 = no claro / no completo 2 = si
3	Antecedentes	0 = claramente insuficiente 1 = posiblemente suficiente 2 = claramente suficiente	13	Métodos estadísticos	0 = no 1 = no claro / no completo 2 = si
4	Objetivos	0 = no claro 1 = claro	14	Datos de referencia	0 = no 1 = si
5	Declaración ética	0 = claramente insuficiente 1 = posiblemente suficiente 2 = claramente suficiente	15	Número de animales analizados	0 = claramente inadecuado 1 = posiblemente adecuado 2 = claramente adecuado
6	Diseño del estudio	0 = claramente insuficiente 1 = posiblemente suficiente 2 = claramente suficiente	16	Resultados y estimación	0 = no 1 = no claro / no completo 2 = si
7	Procedimientos experimentales	0 = claramente insuficiente 1 = posiblemente suficiente 2 = claramente suficiente	17	Acontecimientos adversos	0 = no 1 = no claro / no completo 2 = si
8	Animales de experimentación	0 = clar. insuficiente 1 = posiblem. suficiente 2 = clar. suficiente	18	Implicaciones científica	0 = claramente inadecuado 1 = posiblemente adecuado 2 = claramente adecuado
9	Alojamiento y cría	0 = clar. insuficiente 1 = posiblem. suficiente 2 = clar. suficiente	19	Generalizabilidad /traducción	0 = claramente inadecuado 1 = posiblemente adecuado 2 = claramente adecuado
10	Tamaño de la muestra	0 = claramente inadecuado 1 = posiblemente adecuado 2 = claramente adecuado	20	Financiación	0 = claramente inadecuado 1 = posiblemente adecuado 2 = claramente adecuado

: Ítems



PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item #	Items de la lista de verificación	Localización del item en la publicación
TITULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020	2-3
INTRODUCCION			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	17-18
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	19
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	21-22
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez (ver TABLA 4).	20, 61
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	22-23
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	24-25
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	-
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	-
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.	-
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25-26



PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item #	Items de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	63
Metodos de síntesis	13 a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis).	26
	13 b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	-
	13 c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	-
	13 d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	-
	13 e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de sub-grupos, meta-regresión).	-
	13 f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	-
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	-
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	-
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16 a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver Figura 2).	28
	16 b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos (ver Tabla 8).	29
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	30-31
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	32-33



PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item #	Items de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	62
Resultados de la síntesis	20 a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	34-38
	20 b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	-
	20 c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	-
	20 d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	-
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	-
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	-
DISCUSIÓN			
Discusión	23 a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	39-43
	23 b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	44
	23 c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	44
	23 d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	45-46
OTRAS INFORMACIONES			
Registro y protocolo	24 a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	-
	24 b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	-
	24 c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	-
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	-



PRISMA 2020 Checklist

Sección / tema	Item #	Items de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	-

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**HYDROPHILIC DENTAL IMPLANTS SLA AND INTEGRATION IN
HYPERGLYCAEMIC STATE IN DIABETES.
SYSTEMATIC REVIEW.**

Running title: Hydrophilic SLA implants and integration in hyperglycaemia.

Authors: Letizia Pescuma¹, Mireia Rosa Muñoz Verdejo ²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Tutor and professor of clinical practice, Faculty of Dentistry, Europea University of Valencia. Valencia, Spain.

Corresponding

Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia

@: otri@universidadeuropea.es.

Campus de Valencia ☎ : (+34) 961043880

universidadeuropea.com

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus has increased significantly over the last decade and can be seen as a growing "epidemic". For this reason, more diabetic patients, controlled and uncontrolled, are seeking implant treatments to cope with tooth loss.

Aims: To study the osseointegration of two SLA surfaces: hydrophilic and hydrophobic in the hyperglycaemic condition; in particular, to calculate the BIC, the de novo formed bone, and the predominant macrophage phenotype.

Material and methods: An electronic search of databases (PubMed, Scopus and Web Of Science) and a manual search for the identification of *in vivo* studies on osseointegration of hydrophilic and hydrophobic SLA implants in the hyperglycaemic condition was performed until February 2023.

Results: Out of 57 potentially eligible articles, 6 met the inclusion criteria: all were animal studies with hyperglycaemia (5 studies in rats and 1 in pigs). The mean BIC value (%) at 7-15 days for the hydrophilic SLA surface was 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % for the hydrophobic surface and at 28-45 days it was 66 ± 0.7 % versus 54 ± 2 %. The results for de novo formed bone in the hydrophilic SLA were 18 ± 0.4 % at 14 days and 52 ± 0.3 % at 28 days. The M1/ M2 ratio, 7 days after implant placement, was equal to 1 for the hydrophobic SLA surface versus 0.8 for the hydrophilic one.

Conclusion: Despite the limitations, the available data suggest that the percentage value of BIC and newly formed bone are higher on the hydrophilic surface. As for the macrophage phenotype, we found a predominance of M2 pro-repairers on the hydrophilic surface, but with a significantly irrelevant result.

Key words: *Diabetes mellitus, Hyperglycaemia, Hydrophilic SLA, Hydrophobic SLA, Osseointegration, Bone-Implant-Contact, Macrophages*

Introduction

Diabetes mellitus has increased significantly over the last decade, and can be seen as a growing "epidemic" (1). For this reason, more diabetic patients, controlled and uncontrolled, are seeking implant treatment to cope with tooth loss. The integration of the implant into the bone is compromised by several factors, especially when the disease is not controlled (2). With hyperglycaemia, in fact, there is a greater imbalance in bone turnover, a higher stage of inflammation that persists over time and significant micro-vascular alterations (2,3). All these alterations lead to a higher rate of implant failure (4). Diabetes, in the past, was considered a contraindication for implants, so reviews published so far have focused on whether implant treatment is possible in conditions of controlled glycaemia and have also focused on comparing implant success/failure rates between healthy and diabetic patients (4,5). The present review, on the other hand, focuses on the improvement of osseointegration in the condition of hyperglycaemia, focusing on the treatment of SLA surfaces, which, due to their roughness, have several proven advantages (6). The presence of roughness increases the surface area in contact with the bone and favours cell proliferation. In particular, hydrophilic SLA surfaces have additional features compared to hydrophobic ones that could be useful (6,7). These include a contact angle that is reduced to 0°, allowing blood to immediately wet the implant surface when placed in the surgical site, faster transition to the bone formation phase, allowing faster healing in compromised situations, and activation of macrophages with anti-inflammatory potential (6-8). The aim of the present review was to systematically review the following question "In the condition of uncontrolled diabetes mellitus, do SLA dental implants with a hydrophilic surface have better osseointegration compared to conventional SLA implants with a hydrophobic surface?" For this purpose, the percentage of BIC and *de novo* formed bone and the predominant phenotype attached to the implant surface were evaluated.

Material y methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Guidelines (9).

- Focus question (PICO):

The question format was established in accordance with the structured PICO:

- P (population): Hyperglycaemic state in the DM condition
- I (intervention): Hydrophilic dental implants SLA
- C (comparison): Hydrophobic dental implants SLA
- O (results): Osseointegration
 - o O1: BIC
 - o O2: New bone formation
 - o O3: Macrophage phenotype

- Eligibility criteria :

The inclusion criteria were:

- Type of study: *In vivo* experimental studies. Publications since January 2011. Language(s): English, Italian and Spanish and articles in foreign languages with translations readily available.
- Patient: Animals with Streptozotocin-induced (STZ) hyperglycaemia and animals with hyperglycaemia level (WHO): FOG \geq 126 mg/dl. Number of animals \geq 6.
- Intervention: Osseointegration of implants with hydrophilic surfaces, produced by conditioning the sandblasted and etched surface of conventional SLAs in an N atmosphere and preserving it in a 0.9% NaCl solution or SLA implants with hydrophobic surfaces, produced by blasting with coarse-grained sand, followed by acid etching in a mixture of HCl and H₂SO₄, followed by cleaning in nitric acid and rinsing in deionised water, and finished by air-drying and packaging in Al foil.
- Outcomes: Studies that provide data related with the osseointegration of hydrophilic SLA implants in the hyperglycaemic condition as a general variable. And as specific variables: the percentage of BIC, the value of new bone formation and the phenotype of macrophages adhered to the implants in the hyperglycaemic condition.

Exclusion criteria were: reviews, letters or comments to the editor, expert reports; studies in healthy humans and/or diabetics with good glycaemic control, studies in which the SLA surface is treated differently than included, studies in which only implant stability is calculated.

- Information sources and data search:

An automatized electronic and manual literature searches were conducted in three major electronic databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: “diabetes mellitus”, “hyperglycaemia”, “Hydrophilic SLA”, “Hydrophobic SLA”, “SLA implants”, “Osseointegration”, “Bone-Implant-Contact” y “Macrophages”. Keywords were combined with a combination of the controlled terms (“MeSH” for Pubmed), to obtain the best search results. The following search strategy in Pubmed was carried out: (((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR Hyperglycemia) AND (Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND (Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND (((((((osseointegration[MeSH Terms]) OR (osseointegration)) OR (bone gain)) OR (BIC)) OR (bone resorption)) OR (bone healing)) OR (Osteoblasts)) OR (macrophages[MeSH Terms])) OR (macrophages)). To identify potentially eligible studies that may have been missed in the initial search, we completed the search by checking the references in the bibliography of each study. In addition, we conducted a hand search of scientific articles from the following journals: "Clinical Oral Implants Research", "Journal of Periodontology" and "Journal of Dentistry".

- Search strategy:

The selection process was carried out in three stages. Studies were screened by two reviewers independently (LP, GV). In a first step, titles were filtered to eliminate irrelevant publications; unclear titles were included in the abstract screening. Subsequently, we screened based on abstract and selected according to study type, population and number of animals, type of intervention and outcome variables. In the third stage, we filtered by full text reading and extracted the material using a pre-designed data collection form to ensure the validity of the studies. Disagreements

between reviewers at each stage were resolved by discussion and, if necessary, a third reviewer (M.M.) was also consulted. The degree of agreement, regarding the inclusion of potential studies, was calculated by k-statistics (Cohen kappa test) for the second and third screening stages.

- Extraction data:

Data extraction was carried out independently for all included studies. The following information were extracted from the studies and arranged in a table: Author(s) with year of publication, study design, population (animals with induced and uncontrolled diabetes or hyperglycaemic state), gender and species, age (months) and/or weight (grams), number of animals, route and dose of STZ, presence of hyperglycaemia in diabetic animals (yes/no), type of implants, number of implants placed, implantation site, dimensions of the implants (mm), wound suture (yes/no), follow-up time after implant placement (days) and outcome measurements (Table 1).

- Quality and risk of bias assessment:

To analyse the methodological quality of the included articles, two reviewers (LP, GV) assessed the risk of bias. For the assessment of the quality of the *in-vivo* studies, the ARRIVE scale was used and each study received a quality score out of a possible total of 20 items, for a total of 36 points (10,11). For each item, predefined ratings were used [i.e. 0 = inaccurate or not concise/clearly inaccurate/clearly insufficient/not clear/clearly inadequate; 1 = accurate and concise/possibly accurate/possibly accurate/possibly sufficient/clear/possibly adequate/yes/not clear or incomplete; 2 = clearly accurate/clearly sufficient/clearly adequate/yes]. The degree of inter-examiner agreement for quality assessment was determined using Cohen's Kappa test based on the scale proposed by Landis and Koch (12).

- Data synthesis:

In order to summarise and compare studies, mean data for the main variables were pooled for each study group. Since the mean data found in the analysed studies came from different samples, the weighted mean was calculated to obtain feasible results. A meta-analysis could not be performed due to the lack of randomised studies comparing the two procedures.

Results

- Study selection:

A total of 57 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=12), SCOPUS (n=30) and WOS (n=13). In addition, 2 additional studies were obtained through hand searching (reference list and primary sources).

11 of these publications were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 6 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Figure 1). The k-value for inter-examiner agreement on the inclusion of studies was 0.88 ± 0.3 (titles and abstracts) and 1.0 ± 0.0 (full-text) indicating "good" and "complete" agreement, respectively, according to Landis and Koch's criteria (12).

- Study characteristics:

Of the 6 articles included in the present review, 5 made a comparison between hydrophilic and hydrophobic SLA surfaces (13-17) and 1 (18) analysed only the hydrophilic surface in the hyperglycaemic condition.

All articles were *in vivo* experimental studies: 1 in pigs (13) and 5 in diabetic rats (14-18). All animals had confirmed levels of hyperglycaemia, according to WHO standards (1,2). A total of 126 animals were included, 94 treated with both implants and 16 with only hydrophilic implants. The DM animals received a total of 256 implants, with diameters and lengths varying greatly between studies.

Regarding the follow-up times, there was considerable variation. From the histomorphometric study, two recurrent periods stood out: 7-15 and 28-45 days. Schlegel et al. (13) and Nemtoi et al. (14) evaluated the BIC, respectively, up to 90 and 120 days after implant placement. For the calculation of new bone in the studies of Lee et al. (15,16), we have two analyses, the first one performed at 14 days and the second one at 28 days. To evaluate the macrophage phenotype, the analysis was performed 1,4 and 7 days after implant placement (15,16) (Table 2).

- Risk of bias:

The included studies received a score between 72.2% (14) and 91.6% (17).

In particular, most publications were associated with minimum scores when assessing items 7, 8 and 9, corresponding to 50%, 58.3% and 50%, respectively. Items 10, 18 and 20 received a score of 91.6% and for the other items such as "Title" or "Results and estimation" maximum scores were assigned up to a total of 100%. The k-value (Cohen kappa test) was 0.8 ± 0.3 according to the Landis & Koch scale (12).

- Synthesis of results:

BIC results

Four of the studies included in the review provide data on BIC (%) in the hyperglycaemic condition (13,14,17,18). The weighted mean of the results is different for the two surfaces and for the two periods: the first assessment at 7-15 days and the second at 28-45 days. In particular, the mean BIC value at 7-15 days for the hydrophilic SLA surface was 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % for the hydrophobic surface. The hydrophilic surface at 7-15 days obtained values ranging from 38 ± 5 % (18) to 60 ± 20 % (17). The values achieved in the 2nd evaluation, for the hydrophilic and hydrophobic SLA surfaces, are 66 ± 0.7 % and 54 ± 2 %, respectively. The highest BIC of the hydrophilic SLA surface is 81 ± 2 % (18). The article by Nemtoi et al. (14) reports that in diabetic rats, there is a significant difference in mean BIC (%) between day 60 and day 120 when using the hydrophilic SLA implant and when using the hydrophobic implant (Table 3).

New bone results

Of the included studies, two provide data on new bone formation (%) (15,16). In particular, in both studies a histo-morphometric analysis is performed at 14 and 28 days. The values obtained, from the weighted mean, for the hydrophobic SLA surface are 11 ± 4 % at 14 days and 38 ± 0.5 % at 28 days. For the hydrophilic SLA surface, the mean results are 18 ± 0.4 % at 14 days and 52 ± 0.3 % at 28 days (Table 4).

Macrophage phenotypes results

For macrophage phenotype analysis, data are provided in only 2 articles (15,16). The circles represent the macrophage concentrations for each study and on the X-axis, the are the days (1,4,7), moment in which the count of CD11c+ and CD163+ was performed. Since the two CD represent, respectively, M1 and M2 macrophages, by

counting them, it is possible to study the M1/ M2 ratio. The first graph (Figure 3) shows the concentration of M1 and M2 on the conventional SLA surface: the circles overlap because the results were the same. In the second graph (Figure 4), the values between the two studies are slightly different on day 4. On the conventional SLA surface on day 1 we have more M1 macrophages and this predominance is also present on day 4. The M1/M2 ratio on day 1 of the hydrophobic surface will be 1.3. On day 7, the number of M1 macrophages is equal to M2, therefore the M1/M2 ratio will be 1. On the hydrophilic surface, a higher presence of M1 macrophages is observed on day 1 in both studies. The M1/M2 ratio on day 0 of the hydrophilic surface will be 1.1. On day 4 a slight difference in favour of M2 macrophages is reported with a p value = 0.02 (15) and $p < 0.01$ (16). In particular, the M1/M2 ratio at day 7 will be equal to 0.76 (p value < 0.01). Lee et al. (16) report that the phenotypic modulation of macrophages by surface modSLA was as follows: CD11 (M1) expression was reduced by 50% during 7 days of culture, while CD163 (M2) expression increased by 50%.

Discussion

The lack of sufficient studies and results made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were shown descriptively.

BIC

Combining two animal models, the results show that the hydrophilic SLA surface can produce a higher level of BIC (%) in the hyperglycaemic condition (13,14,17,18). It should be noted that the type of animal, the dose of STZ and the site, where the implants were placed, may have had an influence. In the current literature, there are studies in healthy animals that confirm our results (19-21).

In particular, studies by Alayan et al.(19) and Abdel-Haq et al. (20) report significantly higher BIC values of the hydrophilic versus hydrophobic SLA surface at 4 weeks after implant placement.

Sartoretto et al. (21) performed a study, comparing hydrophilic and hydrophobic SLA implants placed in healthy mouse tibiae, and the results showed that the surface chemistry and wettability of the hydrophilic implants accelerated osseointegration and increased BIC. Despite the presence of these positive results, other studies show that

the BIC value is higher for hydrophilic SLA implants, however, these higher levels are limited to initial osseointegration (22).

Buser et al. in fact demonstrated that the hydrophilic SLActive surface showed an increase in BIC compared to the conventional surface at 2-4 weeks, but at 8 weeks the values obtained were similar (22). We found one study in healthy humans, which reported similar data (23). The only study comparing hydrophilic and hydrophobic SLA surfaces in the condition of poorly controlled DM is the one published by Khandelwal et al (7). Twenty-four patients with DM 2, with HbA1c between 7.5 and 11.4 % were included and the results showed that implant stability was similar for conventional and hydrophilic SLA implants (7).

Hueso formado

Histomorphometric analysis shows that the mean bone formation is higher with the hydrophilic SLA surface than with the hydrophobic surface in diabetic rats (15,16). The values obtained for the hydrophilic SLA surface are higher at both 14 and 28 days. These results are in agreement with previous studies, which showed that the hydrophilic surface promoted greater bone formation in compromised systemic conditions: both in diabetic rats (24) and in rabbits with osteoporosis (25).

Macrophage phenotype

The results of this review show the hydrophilic SLA surface, at day 7, has a prevalence of pro-reparative M2 macrophages. The value found is not significantly relevant but is in line with current literature (26,27). Donohoe et al. (26) have published a systematic review in which the use of SLActive surfaces was found to reduce pro-inflammatory macrophage expression compared to hydrophobic surfaces, in particular at 24 and 72 hours, and the authors then concluded that the SLActive surface can modulate the macrophage inflammatory response towards an anti-inflammatory state. Our review differs from the previous one by Donohoe et al (26) because it includes *in vivo* studies (15,16) and the implants are placed in the hyperglycaemic condition.

In 2021, Abaricia et al. (27) also conducted a study in healthy mice, in which they reported that titanium zirconium implants with SLActive surface treatment had significantly higher numbers of M2 macrophages after 3 days. Further studies are

needed to determine the clinical benefit of dental implants with a hydrophilic SLA surface in patients with diabetes.

References

1. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic Of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2019 Apr 5;17.
2. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: A systematic literature review. *Journal of Periodontology*. 2009;80(11):1719-30.
3. Wu X, He W, Mu X, Liu Y, Deng J, Liu Y, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns & Trauma*. 2022 Jan 1;10.
4. Al Ansari Y, Shahwan H, Chrcanovic BR. Diabetes Mellitus and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials*. 2022 Apr 29;15(9):3227.
5. Andrade CAS, Paz JLC, de Melo GS, Mahrouseh N, Januário AL, Capeletti LR. Survival rate and peri-implant evaluation of immediately loaded dental implants in individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Sep 29;26(2):1797–810.
6. Ferguson SJ, Broggin N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006;78A(2):291–7.
7. Khandelwal N, Oates TW, Vargas A, Alexander PP, Schoolfield JD, Alex McMahan C. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 Diabetes mellitus - a randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Dec 6;24(1):13–9.
8. Hamlet SM, Lee RSB, Moon H, Alfarsi MA, Ivanovski S. Hydrophilic titanium surface-induced macrophage modulation promotes pro-osteogenic signalling. *Clinical Oral Implants Research*. 2019 Aug 30;30(11):1085–96.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.

10. Ramamoorthi M, Bakkar M, Jordan J, Tran SD. Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT Guidelines. *Stem Cells International*. 2015;2015:1–28.
11. Schwarz F, Iglhaut G, Becker J. Quality assessment of reporting of animal studies on pathogenesis and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis. A systematic review using the ARRIVE guidelines. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012 Feb;39:63–72.
12. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33:363–74.
13. Schlegel KA, Prectl C, Möst T, Seidl C, Lutz R, von Wilmsowky C. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Nov 24;24(2):128–34.
14. Nemțoi A, Trandafir V, Pașca AS, et al. Osseointegration of chemically modified sandblasted and acid-etched titanium implant surface in diabetic rats: a histological and scanning electron microscopy study. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(3):881–886.
15. Lee R, Hamlet S, Ivanovski S. The influence of titanium surface characteristics on macrophage phenotype polarization during osseous healing in type I diabetic rats: A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017 Oct;28(10).
16. Lee RSB, Hamlet SM, Moon H-J, Ivanovski S. Re-establishment of macrophage homeostasis by titanium surface modification in type II diabetes promotes osseous healing. *Biomaterials*. 2021 Jan;267:120464.
17. Schuster AJ, de Abreu JLB, Pola NM, Witek L, Coelho PG, Faot F. Histomorphometric analysis of implant osseointegration using hydrophilic implants in diabetic rats. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Mar 25;25(10):5867–78.
18. Pinotti FE, Aron MAT, Oliveira GJPL de, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC. Implants with hydrophilic surfaces equalize the osseointegration of implants in normo- and hyperglycaemic rats. *Brazilian Dental Journal*. 2022 Dec;33(6):71–7.
19. Alayan J, Vaquette C, Saifzadeh S, Hutmacher D, Ivanovski S. Comparison of early osseointegration of SLA® and SLActive® implants in maxillary sinus augmentation: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017 Nov 1;28(11):1325–33.

20. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kürkçü M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2010 Oct 13;22(3):265–74.
21. Sartoretto Sc, Alves Atnn, Resende Rfb, Calasans-Maia J., Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(3):279–87.
22. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface. *Journal of Dental Research*. 2004 Jul;83(7):529–33.
23. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Mar 9;22(4):349–56.
24. S.B. Lee, M. Retype, A. Petrie, A.R. Hakimi, F. Schwarz, N. Donos, The effect of diabetes on bone formation following application of the GBR principle with the use of titanium domes, *Clin, Oral Implants Res*. 24 (2013) 28–35.
25. Mardas N, Schwarz F, Petrie A, Hakimi AR, Donos N. The effect of SLActive surface in guided bone formation in osteoporotic-like conditions. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Apr 1;22(4):406–15.
26. Donohoe E, Kahatab R, Barrak F. A systematic review comparing the macrophage inflammatory response to hydrophobic and hydrophilic sandblasted large grit, acid-etched titanium or titanium–zirconium surfaces during in vitro studies. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2023 Mar 29.
27. Abaricia JO, Shah AH, Ruzga MN, Olivares–Navarrete R. Surface characteristics on commercial dental implants differentially activate macrophages in vitro and in vivo. *Clinical Oral Implants Research*. 2021 Feb 7;32(4):487–97.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

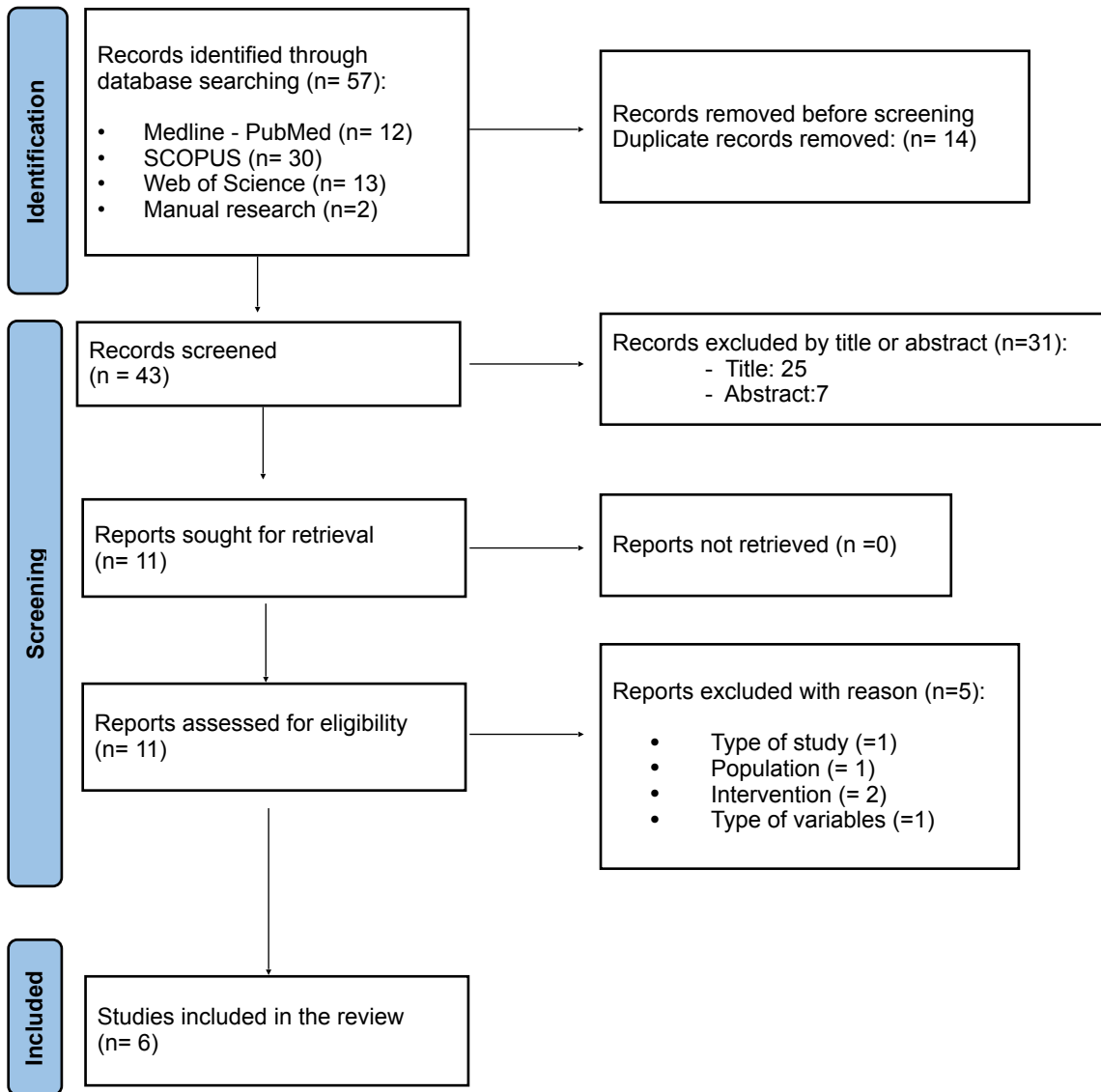


Figure 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review (9)

Author(s) and year	Items																				Tot.article
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Schlegel et al. (2011) (13)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0	2	2	1	2	2	2	29
Nemtoi et al. (2017) (14)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	0	1	2	0	1	2	2	1	26
Lee et al. (2017) (15)	1	2	2	1	2	2	1	1	0	2	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2	29
Lee et al. (2021) (16)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	32
Schuster et al. (2021) (17)	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	33
Pinotti et al. (2022) (18)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	0	2	2	1	2	2	2	30
Maximum per item (minimum = 0)	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	36
RA	Items (%)																				Tot. (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
(13)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	50	100	100	50	0	100	100	50	100	100	100	80,5
(14)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	0	100	100	0	50	100	100	50	72,2
(15)	100	100	100	100	100	100	50	50	0	100	100	100	50	100	100	100	100	50	50	100	80,5
(16)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	88,8
(17)	100	100	50	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	91,6
(18)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	100	83,3
M (%)	100	100	75	100	100	100	50	58,3	50	91,6	100	100	66,6	66,6	100	83,3	75	91,6	75	91,6	

Figure 2 : Assessment of methodological quality and risk of bias (10,11)

Abbreviations: RA: Reference article. M (%) = Mean in % of studies for each item.

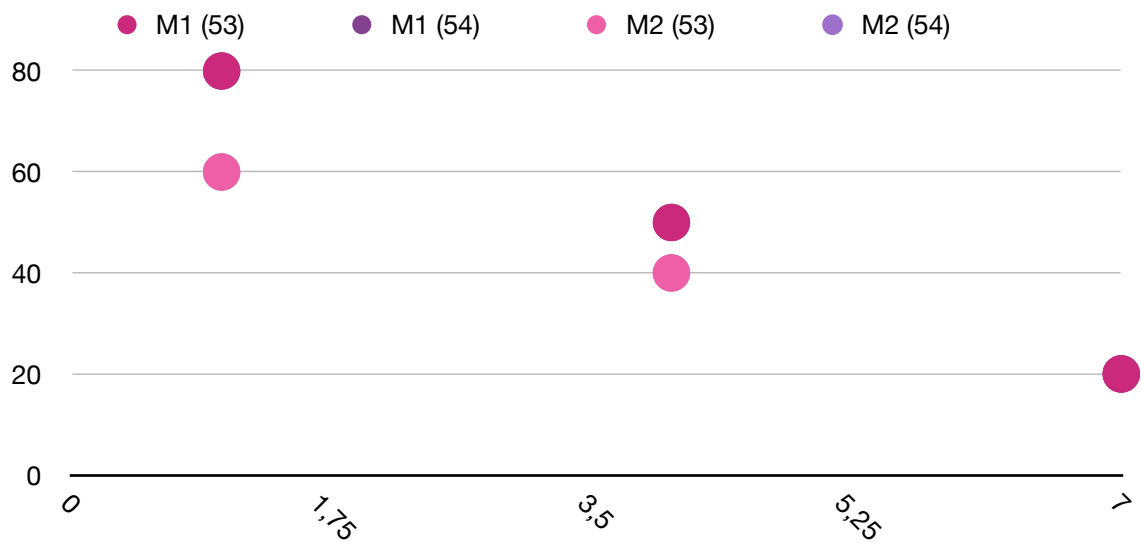


Figure 3: Results on the phenotype of macrophages adhering to the hydrophobic SLA surface. "Own elaboration" (15,16)

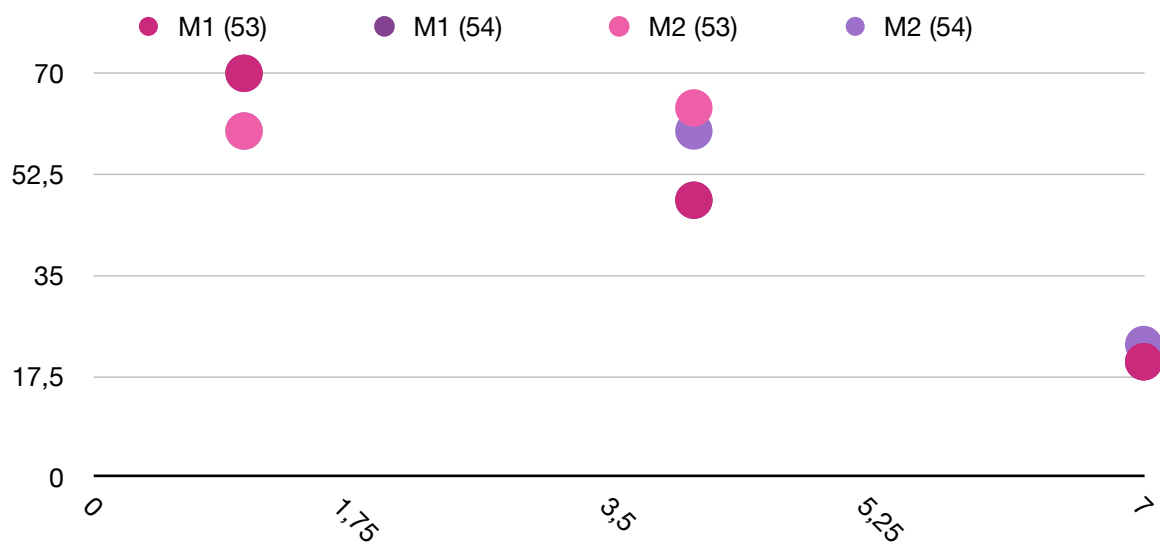


Figure 4: Results on the phenotype of macrophages attached to the hydrophilic SLA surface. "Own elaboration" (15,16)

Table 1: Extraction data about animals and implants

Author(es) and year	Type of study	H G ↑ yes/no	G	E	A g e months	Weight grams	N°AD	S T Z (route)	S T Z (doses)	BGL
Pigs										
Schlegel et al. (2011)	EEVV	YES	-	-	18	-	12 → 11	1 IJ. INT.	90 mg / kg	-
Rats										
Nemtoi et al. (2017)	EEVV	YES	♂	W	-	300–350	28 → 26	1 IJ INT	45 mg / kg	> 200 mg/ dL
Lee et al. (2017)	EEVV	YES	♀	SD	3	250 ± 20	15	1 IJ INT	70 mg / kg	> 20 mmol/l
Lee et al. (2021)	EEVV	Y E S DM II	♀	SD GK	2-3	250 ± 20	15 GK	-	-	13.3 mmol/L
Schuster et al. (2021)	EEVV	YES	♂	W	3	300–350	27	IJ	35 mg / kg	> 250 mg/ dL
Pinotti et al. (2022)	EEVV	YES	♂	H	3	-	32	IJ INT	50 mg / kg	> 300 mg/ dL
Author(es) and year	NT °	I x A	N SLA ^{FOBO} °	N SLA ^{FILO} °	Location	Suture yes/no	D (mm)	TS BIC (days)	TS NH (days)	TS FM (days)
Pigs										
Schlegel et al. (2011)	66	6	33	33	<i>Os frontale</i>	YES	4,1 Ø y 12 L	30 y 90	-	-
Rats										
Nemtoi et al. (2017)	44	2	26 → 21	26 → 23	Metáfisis Ds ¹ of LF ² fémur	YES	1 Ø x 3 L	60 y 120	-	-
Lee et al. (2017)	30	2	15	15	<i>Calvaria</i>	YES	5 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Lee et al. (2021)	30	2	15	15	<i>Calvaria</i>	YES	15 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Schuster et al. (2021)	54	2	27	27	Tibia RT y LF	YES	2.2 Ø x 4 L	7, 14 y 28	-	-
Pinotti et al. (2022)	32	2	-	32	Tibia RT y LF	YES	2.2 Ø y 4 L	15 y 45	-	-

Abbreviations: EEVV: Experimental *in vivo* study. HG↑: Hyperglycaemia. G: Gender. E: Species. W: Wistar rat. SD: Sprague-Dawley rat. GK: Goto Kakizaki. H: Holtzman. AD: Number of diabetic animals. IJ: Injection. INT: Intraperitoneal. BGL: Blood Glucose Level. IxA: Implants por animal. Ds1: Distal. LF: Left D: Dimension. L: Length. TS: Tracking time. NH: New bone formation. FM: Macrophage phenotype. (-) Lack of data and/or unclear data. NT°: Total number of implants.

Table 2: Characteristics of the included studies

Author(es) and year	Type of study	A	HG ↑ (yes/no)	SLA ^{FOBO} (yes/no)	SLA ^{FIL0} (yes/no)	ALTZ animals and/or implants	BIC (%)	NH (%)	FM (M1/M2)
Schlegel et al. (2011)	EEVV	C	YES	YES: SLA®	YES : SLActive®	ALTZ implants	YES	-	-
Nemtoi et al. (2017)	EEVV	R	YES	YES: SLA®	YES : SLActive®	ALTZ implants	YES	-	-
Lee et al. (2017)	EEVV	R	YES	YES: SLA®	YES : SLActive®	ALTZ animals and implants	-	YES	YES
Lee et al. (2021)	EEVV	R	YES DM II	YES: SLA®	YES : SLActive®	ALTZ implants	-	YES	YES
Schuster et al. (2021)	EEVV	R	YES	YES: SLA Neoporos®	YES : Acqua®	ALTZ animals and implants	YES	-	-
Pinotti et al. (2022)	EEVV	R	YES	NO	YES : Acqua®	ALTZ animals	YES	-	-

Abbreviations: EEVV: Experimental *in vivo* study. A: Animals. C: Pigs. R: Rats. HG↑: Hyperglycaemia. ALTZ: Randomisation. NH: *de novo* bone formation. FM: Macrophage phenotype. (-) Lack of data and/or unclear data.

Table 3: Descriptive results on BIC (%). Each mean value is associated with the corresponding standard deviation, indicated by the symbol σ .

Author(es) and year	30 days						90 days					
	SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}			SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schlegel et al. (2011)	65	25	12	75	10	12	62	20	18	81	10	18
Author(es) and year	7-15 days						28-45 days					
	SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}			SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schuster et al. (2021)	40	20	9	50	10	9	-	-	-	-	-	-
Schuster et al. (2021)	50	20	9	60	20	9	40	10	9	40	10	9
Pinotti et al. (2022)	-	-	-	38	5	8	-	-	-	81	2	8
	↓			↓			↓			↓		
WEIGHTED AVERAGE	$\Sigma = 45 \pm 2 \%$			$\Sigma = 50 \pm 1 \%$			$\Sigma = 54 \pm 2 \%$			$\Sigma = 66 \pm 0,7 \%$		

Abreviaciones: M = Average; σ = Standard deviation; Σ = Weighted average; N° = Number of implants

Table 4: Descriptive results on *de novo* formed bone (%). Each mean value is associated with the corresponding standard deviation, indicated by the symbol σ .

Author(es) and year	14 days						28 days					
	SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}			SLA ^{HYDROPHOBO}			SLA ^{HYDROPHILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Lee et al. (2017)	14	3	15	17	4	15	45	10	15	57	3	15
Lee et al. (2021)	9	5	15	20	8	15	32	4	15	48	7	15
	↓			↓			↓			↓		
WEIGHTED AVERAGE	$\Sigma = 11 \pm 4\%$			$\Sigma = 18 \pm 0,4\%$			$\Sigma = 38 \pm 0,5 \%$			$\Sigma = 52 \pm 0,3 \%$		

Abbreviations: M = Mean; σ = Standard Deviation ; Σ = Weighted Mean ; N° = Number of implants

**IMPLANTES DENTALES HIDRÓFILOS SLA E INTEGRACIÓN EN ESTADO DE
HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Titulo corto: Implantes SLA hidrófilos e integración en hiperglucemia.

Autores: Letizia Pescuma¹, Mireia Rosa Muñoz Verdejo²

¹ *Estudiante de 5º curso del grado de Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.*

² *Profesora de practicas clínicas, Facultad de Odontología de la Universidad Europea de Valencia. Valencia, España.*

Correspondencia

Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia

Correo electrónico @: otri@universidadeuropea.es.

Campus de Valencia: (+34) 961043880

universidadeuropea.com

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus ha aumentado significativamente durante la última década y puede verse como una "epidemia" en expansión. Por esta razón, más pacientes diabéticos, controlados y no, buscan tratamientos con implantes para hacer frente a la pérdida de dientes.

Objetivos: Estudiar la osteointegración de dos superficies SLA: hidrófila y hidrófoba en la condición de hiperglucemia; en particular, calcular el BIC, el hueso formado *de novo*, y el fenotipo predominante de los macrófagos.

Material y método: Se realizaron una búsqueda electrónica en las bases de datos (PubMed, Scopus y Web Of Science) y una manual por la identificación de estudios *in vivo* sobre la osseointegración de los implantes SLA hidrófilos y hidrófobos en la condición de hiperglucemia, hasta Febrero 2023.

Resultados: De 57 artículos potencialmente elegibles, 6 cumplieron con los criterios de inclusión: todos eran estudios con animales con hiperglucemia (5 estudios en ratas y 1 en cerdos). El valor medio del BIC (%) a los 7-15 días para la superficie SLA hidrófila fue 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % de la superficie hidrófoba y a los 28-45 días fue $66 \pm 0,7$ % versus 54 ± 2 %. Los resultados por el hueso formado *de novo*, en los SLA hidrófilos, fueron $18 \pm 0,4$ % a los 14 días y $52 \pm 0,3$ % a los 28. La relación M1/ M2, después de 7 días desde la colocación de los implantes, fue igual a 1 por la superficie SLA hidrófoba versus 0,8 de la hidrófila.

Conclusión: A pesar de las limitaciones, los datos disponibles sugieren que el valor porcentual del BIC y de hueso nuevo formado resultan ser mayores en la superficie hidrófila. En cuanto al fenotipo de los macrófagos, encontramos un predominio de los M2 pro-reparadores en la superficie hidrófila, pero con un resultado significativamente irrelevante.

Palabras claves: *Diabetes mellitus, Hyperglycaemia, Hydrophilic SLA, Hydrophobic SLA, Osseointegration, Bone-Implant-Contact, Macrophages*

Introducción

La diabetes mellitus ha aumentado significativamente durante la última década, y puede verse como una "epidemia" en expansión (1). Por esta razón, más pacientes diabéticos, controlados y no, buscan tratamientos con implantes para hacer frente a la pérdida de dientes. La integración del implante en el hueso es comprometida por diversos factores, sobretodo cuando la enfermedad no está controlada (2). Con la hiperglucemia, de hecho, hay un mayor desequilibrio en el "turnover" óseo, un estadio de inflamación mayor y que persiste en el tiempo e alteraciones micro-vasculares importantes (2,3). Todas estas alteraciones producen una mayor tasa de fracaso de los implantes (4). La diabetes, en el pasado, se consideraba una contraindicación en los implantes, por lo que, las revisiones realizadas hasta ahora, se centran en si el tratamiento con implantes es posible en condiciones de glucemia controlada y se enfocan también en comparar las tasas de éxito/fracaso de los implantes entre pacientes sanos y diabéticos (4,5). La presente revisión, por su parte, se centra en la mejoría de la osteointegración en la condición de hiperglucemia, centrándose en el tratamiento de la superficie SLA, que debido a su rugosidad, tiene varias ventajas demostradas (6). La presencia de las rugosidad permite aumentar la superficie de contacto con el hueso y favorece la proliferación celular. En particular, las superficies SLA hidrófilas tienen características adicionales, que podrían ser útiles, en comparación con las hidrófobas (6,7). Entre ellas figuran el ángulo de contacto que se reduce a 0°, permitiendo que la sangre moje inmediatamente la superficie del implante cuando se coloca en el lecho quirúrgico, la transición más rápida a la fase de formación ósea, lo que permite una cicatrización más rápida en situaciones comprometidas y la activación de macrófagos con potencial anti-inflamatorio (6-8). El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta "¿En la condición de diabetes mellitus no controlada, los implantes dentales SLA con superficie hidrófila tienen una mejor osteointegración respecto a los implantes SLA convencionales con superficie hidrófoba?" Para ello se evaluaron, en particular, el porcentaje del BIC y del hueso formado *de novo* y el fenotipo predominante adherido a la superficie del implante.

Material y metodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (9).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la estructurada PICO:

- P (población): Condición de hiperglucemia en la condición de DM
- I (intervención): Implantes dentales hidrófilos SLA
- C (comparación): Implantes dentales hidrófobos SLA
- O (resultados): Osteointegración
 - o O1: BIC
 - o O2: Formacion de nuevo hueso
 - o O3: Fenotipo de Macrófagos

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de Estudio: Estudios experimentales *in vivo*. Publicaciones desde enero del 2011. Idioma: Inglés, Italiano y Español y los artículos en lenguas extranjeras con traducciones fácilmente disponibles.
- Tipo de Paciente: Animales con hiperglucemia inducida con Estreptozotocina (STZ) y animales con nivel de hiperglicemia (OMS): FOG \geq 126 mg/dl. Número de animales \geq 6.
- Tipo de Intervención: Osteointegración de implantes con superficies hidrófila, producidas acondicionando la superficie arenada y grabada de los SLA convencional, en una atmósfera de N y conservándola en una solución de NaCl al 0,9% o de implantes SLA con superficies hidrófoba, producida por chorreado con arena de grano grueso, seguido de un grabado al ácido en una mezcla de HCl y H₂SO₄, seguido de limpieza en ácido nítrico y aclarado en agua desionizada y todo terminado con el secado al aire y el envasado en lámina de Al.
- Tipo de Variables de Resultados: Estudios que proporcionan datos relacionados con la osteointegración de los implantes hidrófilos SLA en la condición de hiperglucemia como variable general. Y como variables específicas: el porcentaje de BIC, el valor

de la formación de nuevo hueso y, el fenotipo de los macrófagos adheridos sobre los implantes en la condición de hiperglucemia.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos; estudios realizados en humanos sanos y/o en diabéticos con buen control glicémico, estudios en los que la superficie SLA se trata de forma diferente a la incluida, estudios en los que sólo se calcula la estabilidad de los implantes.

-Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las tres bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “diabetes mellitus”, “hyperglycaemia”, “Hydrophilic SLA”, “Hydrophobic SLA”, “SLA implants”, “Osseointegration”, “Bone-Implant-Contact” y “Macrophages”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed), en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR diabetes OR mellitus diabetes OR DM OR hyperglycaemia OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR Hyperglycemia) AND (Hydrophilic SLA implants OR SLActive implants OR SLActive OR mod-SLA OR titanium implant surface)) AND (Hydrophobic SLA Dental Implants OR SLA conventional implants OR SLA implants)) AND (((((((osseointegration[MeSH Terms] OR (osseointegration)) OR (bone gain)) OR (BIC)) OR (bone resorption)) OR (bone healing)) OR (Osteoblasts)) OR (macrophages[MeSH Terms])) OR (macrophages)).

Para identificar estudios potencialmente elegibles que pueden haberse perdido en la búsqueda inicial, completamos la búsqueda verificando las referencias en la bibliografía de cada estudio. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos de las siguientes revistas: "Clinical Oral Implants Research", "Journal of Periodontology" y "Journal of Dentistry".

- Proceso de selección de los estudios:

El proceso de selección se llevó a cabo en tres etapas. La selección de los estudios estuvo a cargo de dos revisores de forma independiente (LP, GV). En un primer paso, se filtraron los títulos para eliminar las publicaciones irrelevantes; los títulos poco claros se incluyeron en el cribado de resúmenes. Posteriormente, se realizó un cribado basado en abstract y se seleccionó según tipo de estudio, población y n° de animales, tipo de intervención y variables de resultado. En la tercera etapa, se filtró por lectura de texto completo y se extrajo el material mediante un formulario de recolección de datos pre-diseñado para garantizar la validez de los estudios.

Los desacuerdos entre los evaluadores en cada etapa se resolvieron mediante discusión y, de ser necesario, también se consultó a un tercer evaluador (M.M).

El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

- Extracción de datos:

La extracción de datos se realizó de forma independiente en todos los estudios incluidos, mediante técnicas de extracción de datos. En cada artículo, se extraen los siguientes datos: Autor(es) con el año de publicación, diseño del estudio, población (animales con diabetes inducida y no controlada o con estado de hiperglucemia), género y especies, edad (meses) y/o peso (gramos), n° de los animales, la vía y la dosis de STZ, presencia hiperglucemia en los animales diabéticos (si/no), tipo de implantes, n° de implantes colocados, el lugar de implantación, dimensiones de los implantes (mm), sutura de la herida (si/no), tiempo de seguimiento después de la colocación de los implantes (días) y las mediciones de los resultados (Tabla 1).

- Valoración de calidad:

Para analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos, dos revisores (LP, GV) evaluaron el riesgo de sesgo. Para la evaluación de la calidad de los estudios *in-vivo* se utilizó la escala de ARRIVE y cada estudio recibió una puntuación de calidad sobre un total posible de 20 ítems, por un total de 36 puntos (10,11).

Por cada ítem, fueron usadas calificaciones predefinidas [es decir 0 = inexacto o no conciso/ claramente inexacto/ claramente insuficiente/ no claro /claramente

inadecuado; 1 = precisa y concisa/posiblemente precisa /posiblemente suficiente /clara /posiblemente adecuada/ sí /no clara o incompleta; 2 = claramente preciso /claramente suficiente/claramente adecuado /sí]. El grado de acuerdo entre los examinadores para la evaluación de la calidad se determinó mediante la prueba kappa de Cohen basada en la escala propuesta por Landis y Koch (12).

- Síntesis de datos:

Con el objetivo de resumir y comparar estudios, se agruparon los datos medios de las principales variables para cada grupo de estudio. Dado que los datos medios encontrados en los estudios analizados procedían de muestras diferentes, se calculó la media ponderada para obtener resultados factibles. No se pudo realizar un meta-análisis debido a la falta de estudios aleatorios que comparen ambos procedimientos.

Resultados

- Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 57 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=12), SCOPUS (n=30) y la WOS (n=13). Además, se obtuvieron 2 estudios adicionales a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 11 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 6 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Figura 1).

El valor k para el acuerdo inter-examinador sobre la inclusión de los estudios fue de $0,88 \pm 0.3$ (títulos y resúmenes) y 1.0 ± 0.0 (textos completos) lo que indica un acuerdo "bueno" y "completo", respectivamente, según los criterios de Landis y Koch (12).

- Análisis de las características de los estudios revisados:

De los 6 artículos incluidos en la presente revisión, 5 hicieron una comparación entre las superficies SLA hidrófila y hidrófoba (13-17) y 1 (18) analizó solo la superficie hidrófila en la condición de hiperglucemia. Todos los artículos fueron estudios experimentales *in vivo*, de lo cuales 1 en cerdos (13) y 5 en ratas diabéticas (14-18). Todos los animales tenían niveles de hiperglucemia confirmados, según las normas de

la OMS (1,2). Se incluyeron un total de 126 animales, 94 tratados con ambos implantes y 16 con solo implantes hidrófilos. Los animales con DM recibieron un total de 256 implantes, con diámetros y longitudes muy diferentes entre los estudios.

En relación con los tiempos de seguimiento, había bastantes variaciones. Por el estudio histomorfométrico, se destacaron dos periodos recurrentes: 7-15 y 28-45 días. Schlegel y cols. (13) y Nemtoi y cols. (14) evaluaron el BIC, respectivamente, hasta 90 y 120 días desde la colocación de los implantes. Para el cálculo de el hueso nuevo en los estudios de Lee y cols. (15,16), tenemos dos análisis, la primera hecha a los 14 días y la segunda a los 28. Para evaluar el fenotipo de los macrófagos, el análisis se realizó 1,4 y 7 días después de la colocación de los implantes (15,16) (Tabla 2).

-Evaluación de la calidad metodológica:

Los estudios incluidos recibieron una puntuación entre 72,2% (14) y 91,6% (17). En particular, la mayoría de las publicaciones se asociaron con puntuaciones mínimas al evaluar los ítems 7,8 y 9, correspondientes al 50%, 58,3% y 50%, respectivamente. Los ítems 10, 18 y 20 recibieron una puntuación del 91,6% y para los otros ítems como por ejemplo "Titulo" o "Resultados y estimación" se asignaron calificaciones máximas hasta un total del 100%. La puntuación por cada ítem de cada estudio y las medias se resumen en la Figura 2. El valor k (Cohen kappa test) fue de 0.8 ± 0.3 según la escala de Landis & Koch (12).

- Síntesis de resultados:

Resultados sobre el BIC

Cuatro de los estudios incluidos en la revisión, aportan datos sobre el BIC (%) en la condición de hiperglucemia (13,14,17,18). La media ponderada de los resultados es diferente para las dos superficies y por los dos periodos: primera valoración a los 7-15 días y la segunda a los 28-45 días. En particular, el valor medio del BIC a los 7-15 días para la superficie SLA hidrófila fue del 50 ± 1 % versus 45 ± 2 % de la superficie hidrófoba. La superficie hidrófila a los 7-15 días obtuvo valores que oscilaron entre el 38 ± 5 % (18) y el 60 ± 20 % (17). Los valores alcanzados en la 2ª evaluación, por las superficies SLA hidrófila e hidrófoba, son $66 \pm 0,7$ %, y 54 ± 2 %, respectivamente.

El BIC más alto de la superficie SLA hidrófila es 81 ± 2 % (18). El artículo de Nemtoi y cols. (14) informa que en ratas diabéticas, existe una diferencia significativa en el BIC

(%) promedio entre el día 60 y el día 120, cuando se utiliza el implante SLA con superficie hidrófoba y cuando se utiliza el implante hidrófilos (Tabla 3).

Resultados sobre el hueso formado

De los estudios incluidos, dos nos proporcionan datos (%) sobre la formación de hueso nuevo (15,16). En particular, en ambos estudios se realiza un análisis histomorfométrica a los 14 y 28 días. Los valores obtenidos, desde la media ponderal, para la superficie SLA hidrófoba son 11 ± 4 % a los 14 días y de $38 \pm 0,5$ % a los 28 días. Para la superficie SLA hidrófila, los resultados medio son $18 \pm 0,4$ % a los 14 días y $52 \pm 0,3$ % a los 28 días (Tabla 4).

Resultados sobre los fenotipo de los macrófagos

Para el análisis del fenotipo de los macrófagos, sólo se aportan datos en 2 artículos (15,16). Los círculos representan las concentraciones de macrófagos por cada estudio y en el eje X, se reportan los días (1,4,7), momentos del recuento de CD11c+ y CD163+, que representan, respectivamente, los macrófagos M1 y M2. Gracias al recuento de los "clusters" es posible estudiar la relación M1/ M2. El primer gráfico (Figura 3), muestra la concentración de M1 y M2 en la superficie SLA convencional: los círculos se superponen porque los resultados fueron los mismos. En el segundo gráfico (Figura 4), los valores entre los dos estudios son ligeramente diferentes en el 4º día. En la superficie SLA convencional del día 1 tenemos más macrófagos M1 y este predominio se presenta también el día 4. Concretamente, la relación M1/M2 en el día 1 de la superficie hidrófoba será de 1,3. El día 7, el número de macrófagos M1 es igual al de M2, por lo tanto la relación M1/M2, será de 1. En la superficie hidrófila, se observa una mayor presencia de macrófagos M1 el primer día en ambos estudios. La relación M1/M2 en el día 0 de la superficie hidrófila será de 1,1. En el día 4 se informa de una ligera diferencia a favor de los macrófagos M2 con un p value = 0,02 (15) y p < 0,01 (16). En particular, la relación M1/M2 en el día 7 será igual a 0,76 (p value < 0,01). Lee y cols. (16) reportan que la modulación fenotípica de los macrófagos por la superficie modSLA fue la siguiente: la expresión de CD11 (M1) se redujo en un 50% durante 7 días de cultivo, mientras que la expresión de CD163 (M2) aumentó en un 50%.

Discusión

La falta de suficientes estudios y resultados hizo imposible realizar un meta-análisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

BIC

Combinando dos modelos animales, los resultados muestran que la superficie SLA hidrófila puede producir un mayor nivel de BIC (%) en la condición de hiperglucemia (13,14,17,18). Debe tenerse en cuenta que el tipo de animal, la dosis de STZ y el sitio, donde los implantes fueron colocados, pueden haber influido. En la literatura actual, existen estudios en animales sanos que confirman nuestros resultados (19-21).

En particular, los estudios de Alayan y cols.(19) y Abdel-Haq y cols. (20) informan de valores de BIC significativamente superiores de la superficie SLA hidrófila frente a la hidrófoba a las 4 semanas tras la colocación del implante.

Sartoretto y cols. (21) realizaron un estudio, comparando implantes SLA hidrófilos e hidrófobos, colocados en tibias de ratones sanos, y los resultados mostraron que la química superficial y la humectabilidad de los implantes hidrófilos aceleraban la osteointegración y aumentaban el BIC.

A pesar de la presencia de estos resultados positivos, existen otros estudios que demuestran que el valor de BIC es mayor para los implantes SLA hidrófilos, sin embargo, estos niveles superiores se limitan a la osteointegración inicial (22).

Buser y cols. demostraron, de hecho, que la superficie hidrófila SLActive presentaba un aumento del BIC en comparación con la superficie convencional a las 2-4 semanas, pero a las 8 semanas los valores obtenidos eran similares (22). Encontramos un estudio realizado en humanos sanos, que informó de datos similares (23). El único estudio que compara superficies SLA hidrófila y hidrófoba en la condición de DM mal controlada es el de Khandelwal y cols. (7). Se incluyeron 24 pacientes con DM 2, con HbA1c entre 7,5 y 11,4 % y los resultados mostraron que la estabilidad de los implantes fue similar en los implantes SLA convencionales y hidrófilos (7).

Hueso formado

El análisis histomorfométrico muestra que la media de formación ósea es mayor con la superficie SLA hidrófila que con la hidrófoba en las ratas diabéticas (15,16).

Los valores obtenidos para la superficie SLA hidrófila son superiores tanto a los 14 días como a los 28. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores, que demostraron que la superficie hidrófila favorecía una mayor formación ósea en condiciones sistémicas comprometidas: tanto en ratas diabéticas (24) como en conejos con osteoporosis (25).

Fenotipo de los macrófagos

Los resultados de esta revisión muestran que la superficie SLA hidrófila, al día 7, presenta una prevalencia de macrófagos M2, pro-reparativos. El valor encontrado no es significativamente relevante pero coincide con la literatura actual (26,27). Donohoe y cols. (26) han publicado una revisión sistemática en que se descubrió que el uso de superficies SLActive reduce la expresión pro-inflamatoria de los macrófagos en comparación con las superficies hidrófoba, en particular, a las 24 y 72 horas y, entonces, los autores concluyeron que la superficie SLActive puede modular la respuesta inflamatoria de los macrófagos hacia un estado anti-inflamatorio. Nuestra revisión difiere de la anterior, de Donohoe y cols. (26) porque incluye estudios *in vivo* (15,16) y los implantes son colocados en la condición de hiperglucemia. En 2021, también Abaricia y cols. (27) llevaron a cabo un estudio en ratones sanos, en el que informaron de que los implantes de titanio-circonio con tratamiento superficial SLActive presentaban cantidades significativamente mayores de macrófagos M2 al cabo de 3 días. Se necesitan más estudios para determinar el beneficio clínico que pueden tener los implantes dentales con superficie SLA hidrófila en pacientes con diabetes.

Bibliografía

1. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic Of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2019 Apr 5;17.
2. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: A systematic literature review. *Journal of Periodontology*. 2009;80(11):1719-30.
3. Wu X, He W, Mu X, Liu Y, Deng J, Liu Y, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns & Trauma*. 2022 Jan 1;10.

4. Al Ansari Y, Shahwan H, Chrcanovic BR. Diabetes Mellitus and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials*. 2022 Apr 29;15(9):3227.
5. Andrade CAS, Paz JLC, de Melo GS, Mahrouseh N, Januário AL, Capeletti LR. Survival rate and peri-implant evaluation of immediately loaded dental implants in individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Sep 29;26(2):1797–810.
6. Ferguson SJ, Broggin N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006;78A(2):291–7.
7. Khandelwal N, Oates TW, Vargas A, Alexander PP, Schoolfield JD, Alex McMahan C. Conventional SLA and chemically modified SLA implants in patients with poorly controlled type 2 Diabetes mellitus - a randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Dec 6;24(1):13–9.
8. Hamlet SM, Lee RSB, Moon H, Alfarsi MA, Ivanovski S. Hydrophilic titanium surface-induced macrophage modulation promotes pro-osteogenic signalling. *Clinical Oral Implants Research*. 2019 Aug 30;30(11):1085–96.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.
10. Ramamoorthi M, Bakkar M, Jordan J, Tran SD. Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT Guidelines. *Stem Cells International*. 2015;2015:1–28.
11. Schwarz F, Iglhaut G, Becker J. Quality assessment of reporting of animal studies on pathogenesis and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis. A systematic review using the ARRIVE guidelines. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012 Feb;39:63–72.
12. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*.

1977;33:363–74.

13. Schlegel KA, Prechtl C, Möst T, Seidl C, Lutz R, von Wilmsky C. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Nov 24;24(2):128–34.
14. Nemţoi A, Trandafir V, Paşca AS, et al. Osseointegration of chemically modified sandblasted and acid-etched titanium implant surface in diabetic rats: a histological and scanning electron microscopy study. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(3):881–886.
15. Lee R, Hamlet S, Ivanovski S. The influence of titanium surface characteristics on macrophage phenotype polarization during osseous healing in type I diabetic rats: A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017 Oct;28(10).
16. Lee RSB, Hamlet SM, Moon H-J, Ivanovski S. Re-establishment of macrophage homeostasis by titanium surface modification in type II diabetes promotes osseous healing. *Biomaterials*. 2021 Jan;267:120464.
17. Schuster AJ, de Abreu JLB, Pola NM, Witek L, Coelho PG, Faot F. Histomorphometric analysis of implant osseointegration using hydrophilic implants in diabetic rats. *Clinical Oral Investigations*. 2021 Mar 25;25(10):5867–78.
18. Pinotti FE, Aron MAT, Oliveira GJPL de, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC. Implants with hydrophilic surfaces equalize the osseointegration of implants in normo- and hyperglycaemic rats. *Brazilian Dental Journal*. 2022 Dec;33(6):71–7.
19. Alayan J, Vaquette C, Saifzadeh S, Hutmacher D, Ivanovski S. Comparison of early osseointegration of SLA® and SLActive® implants in maxillary sinus augmentation: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. 2017 Nov 1;28(11):1325–33.
20. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kürkçü M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2010 Oct 13;22(3):265–74.
21. Sartoretto Sc, Alves Atnn, Resende Rfb, Calasans-Maia J., Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(3):279–87.

22. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface. *Journal of Dental Research*. 2004 Jul;83(7):529–33.
23. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Mar 9;22(4):349–56.
24. S.B. Lee, M. Retzepi, A. Petrie, A.R. Hakimi, F. Schwarz, N. Donos, The effect of diabetes on bone formation following application of the GBR principle with the use of titanium domes, *Clin, Oral Implants Res*. 24 (2013) 28–35.
25. Maria's N, Schwarz F, Petrie A, Hakimi AR, Donos N. The effect of SLActive surface in guided bone formation in osteoporotic-like conditions. *Clinical Oral Implants Research*. 2011 Apr 1;22(4):406–15.
26. Donohoe E, Kahatab R, Barrak F. A systematic review comparing the macrophage inflammatory response to hydrophobic and hydrophilic sandblasted large grit, acid-etched titanium or titanium–zirconium surfaces during in vitro studies. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2023 Mar 29.
27. Abaricia JO, Shah AH, Ruzga MN, Olivares–Navarrete R. Surface characteristics on commercial dental implants differentially activate macrophages in vitro and in vivo. *Clinical Oral Implants Research*. 2021 Feb 7;32(4):487–97.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

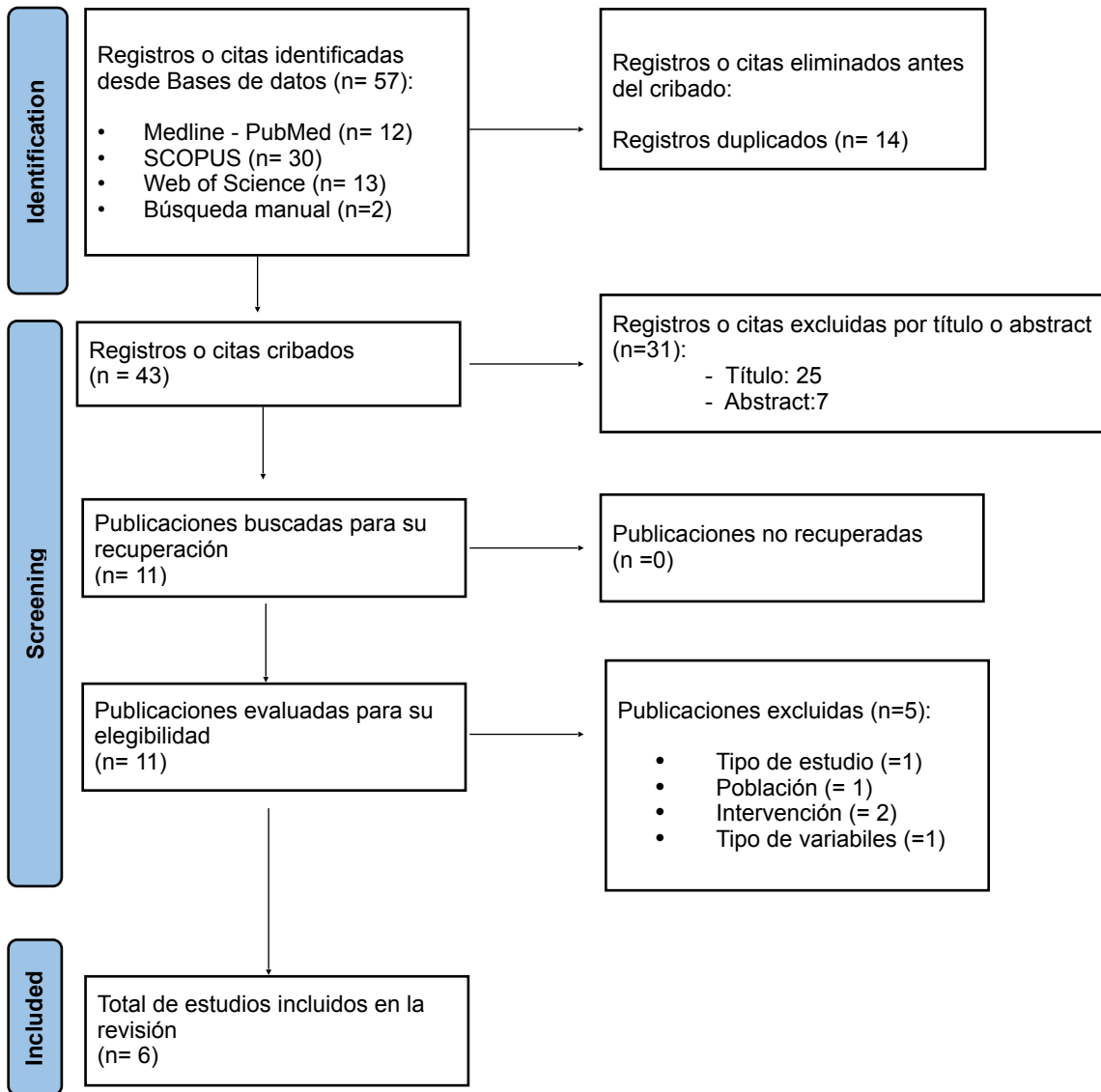


Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática (9)

Autor y año de publicación	Items																				Tot.articulo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Schlegel y cols. (2011) (13)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	0	2	2	1	2	2	2	29
Nemtoi y cols. (2017) (14)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	0	1	2	0	1	2	2	1	26
Lee y cols. (2017) (15)	1	2	2	1	2	2	1	1	0	2	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2	29
Lee y cols. (2021) (16)	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	32
Schuster y cols. (2021) (17)	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	1	2	33
Pinotti y cols. (2022) (18)	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	2	0	2	2	1	2	2	2	30
Maximum por cada ítem (mínimo = 0)	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	36

RA	Items (%)																				Tot. (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
(13)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	50	100	100	50	0	100	100	50	100	100	100	80,5
(14)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	0	100	100	0	50	100	100	50	72,2
(15)	100	100	100	100	100	100	50	50	0	100	100	100	50	100	100	100	100	50	50	100	80,5
(16)	100	100	100	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	88,8
(17)	100	100	50	100	100	100	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	91,6
(18)	100	100	50	100	100	100	50	50	50	100	100	100	100	0	100	100	50	100	100	100	83,3
M (%)	100	100	75	100	100	100	50	58,3	50	91,6	100	100	66,6	66,6	100	83,3	75	91,6	75	91,6	

Figura 2 : Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo (10,11)

Abreviaciones: RA: Referencia artículo. M (%) = Media en % de los estudios por cada ítem

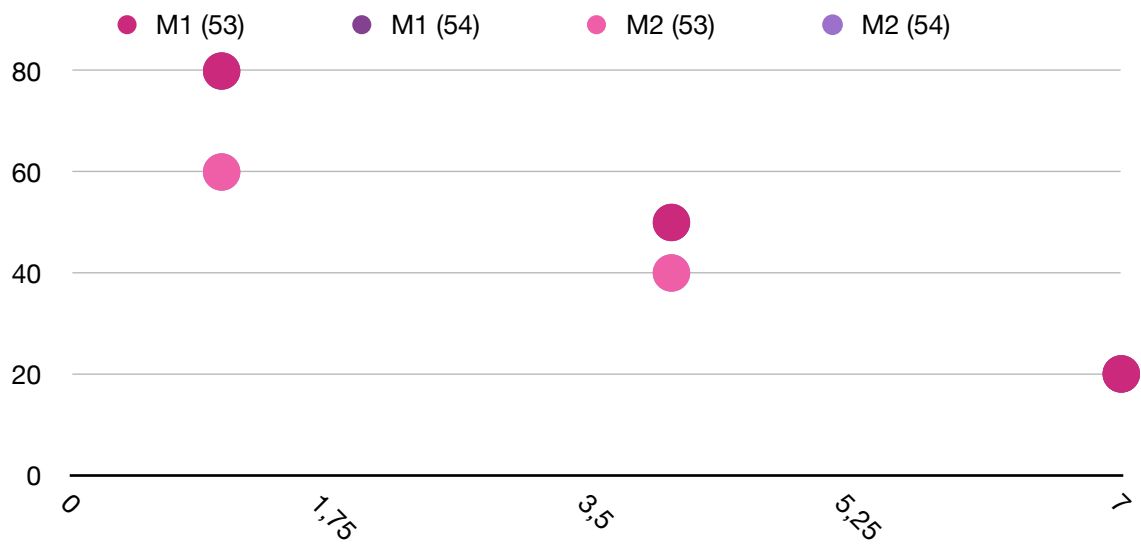


Figura 3: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófoba. “Elaboración propia” (15,16)

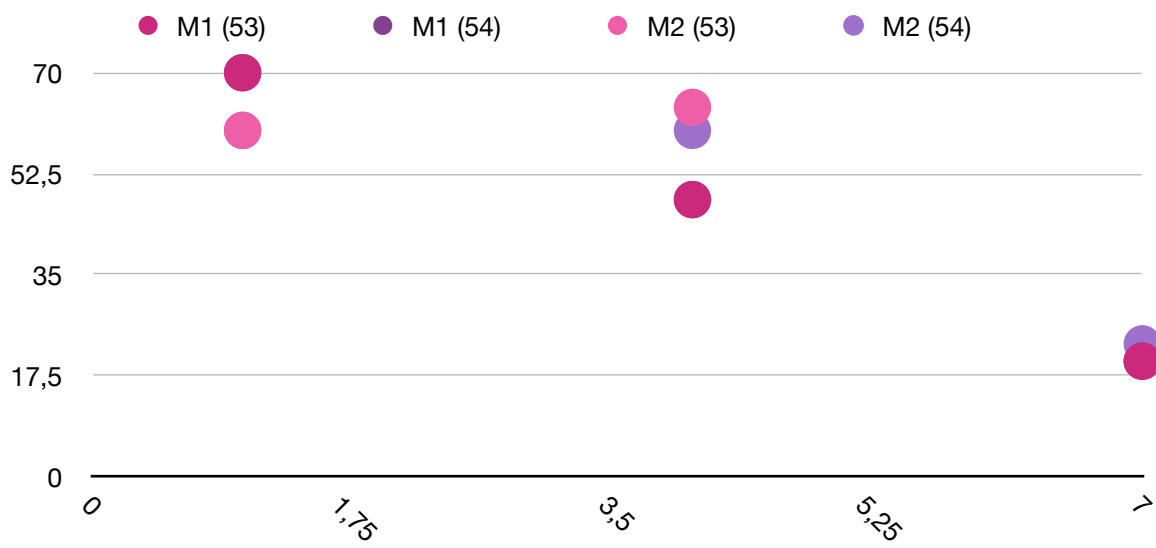


Figura 4: Resultados sobre el fenotipo de los macrófagos adheridos a la superficie SLA hidrófila. “Elaboración propia” (15,16)

Tabla 1: Extracción de datos sobre los animales y los implantes

Autor(es) y año	Diseño estudio	H G ↑ (si /no)	G	E	E d a d (meses)	P e s o (gramos)	N°AD	STZ (via)	S T Z (dosis)	BGL
Cerdos										
Schlegel y cols. (2011)	EEVV	SI	-	-	18	-	12 → 11	1 IJ. INT.	90 mg / kg	-
Ratas										
Nemtoi y cols. (2017)	EEVV	SI	♂	W	-	300–350	28 → 26	1 IJ INT	45 mg / kg	> 200 mg/ dL
Lee y cols. (2017)	EEVV	SI	♀	SD	3	250 ± 20	15	1 IJ INT	70 mg / kg	> 20 mmol/l
Lee y cols. (2021)	EEVV	SI	♀	SD GK	2-3	250 ± 20	15 GK	-	-	13.3 mmol/L
Schuster y cols. (2021)	EEVV	SI	♂	W	3	300–350	27	IJ	35 mg / kg	> 250 mg/ dL
Pinotti y cols. (2022)	EEVV	SI	♂	H	3	-	32	IJ INT	50 mg / kg	> 300 mg/ dL
Autor(es) y año	NT °	I x A	N SLA ^{FOBO} °	N SLA ^{FILO} °	Ubicaccción	Sutura (si/no)	D (mm)	TS BIC (días)	TS NH (días)	TS FM (días)
Cerdos										
Schlegel y cols. (2011)	66	6	33	33	Os frontale	SI	4,1 Ø y 12 L	30 y 90	-	-
Ratas										
Nemtoi y cols. (2017)	44	2	26 → 21	26 → 23	Metáfisis Ds ¹ del fémur Iz ²	SI	1 Ø x 3 L	60 y 120	-	-
Lee y cols. (2017)	30	2	15	15	Calvaria	SI	5 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Lee y cols. (2021)	30	2	15	15	Calvaria	SI	15 Ø x 1 L	-	14 y 28	1,4 y 7
Schuster y cols. (2021)	54	2	27	27	Tibia dx y iz	SI	2.2 Ø x 4 L	7, 14 y 28	-	-
Pinotti y cols. (2022)	32	2	-	32	Tibia dx y iz	SI	2.2 Ø y 4 L	15 y 45	-	-

Abreviaciones: EEVV: Estudio experimental *in vivo*. HG↑: Hiperglucemia. G: Genero. E: Especies. W: Wistar rat. SD: Sprague-Dawley rat. GK: Goto Kakizaki. H: Holtzman. N° AD: Numero Animales Diabéticos. IJ: Inyección. INT: Intraperitoneal. BGL: Blood Glucose Level. NT°: Numero total de implantes. IxA: implantes por animal. Ds¹: Distal. Iz²: Izquierdo D: Dimension. L: Longitud. TS: tempo de seguimiento. NH: Formación de hueso *de novo*. FM: Fenotipo Macrofagos. (-) Falta de datos y/o datos no claros.

Tabla 2: Características de los estudios revisados

Autor(es) y año	Diseño estudio	A	HG ↑ (si/no)	SLA ^{FOBO} (si/no)	SLA ^{FILLO} (si/no)	ALTZ animales y/o implantes	BIC (%)	NH (%)	FM (M1/M2)
Schlegel y cols. (2011)	EEVV	C	SI	SI: SLA®	SI: SLActive®	ALTZ implantes	SI	-	-
Nemtoi y cols. (2017)	EEVV	R	SI	SI: SLA®	SI: SLActive®	ALTZ implantes	SI	-	-
Lee y cols. (2017)	EEVV	R	SI	SI: SLA®	SI: SLActive®	ALTZ animales y implantes	-	SI	SI
Lee y cols. (2021)	EEVV	R	SI DM II	SI: SLA®	SI: SLActive®	ALTZ implantes	-	SI	SI
Schuster y cols. (2021)	EEVV	R	SI	SI: SLA Neoporos®	SI: Acqua®	ALTZ animales y implantes	SI	-	-
Pinotti y cols. (2022)	EEVV	R	SI	NO	SI: Acqua®	ALTZ animales	SI	-	-

Abreviaciones: EEVV: Estudio experimental *in vivo*. A: Animales. C: Cerdos. R: Ratas. HG↑: Hiperglucemia. ALTZ: Aleatorización. NH: Formación de hueso *de novo*. FM: Fenotipo Macrófagos. (-) Falta de datos y/o datos no claros.

Tabla 3: Resultados descriptivos sobre el BIC (%). Cada valor medio está asociado a la desviación estándar correspondiente, indicada por el símbolo σ .

Autor(es) y año	30 días						90 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schlegel y cols. (2011)	65	25	12	75	10	12	62	20	18	81	10	18
Autor(es) y año	7-15 días						28-45 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Schuster y cols. (2021)	40	20	9	50	10	9	-	-	-	-	-	-
Schuster y cols. (2021)	50	20	9	60	20	9	40	10	9	40	10	9
Pinotti y cols. (2022)	-	-	-	38	5	8	-	-	-	81	2	8
	↓			↓			↓			↓		
M E D I A P O N D E R A D A	$\Sigma = 45 \pm 2 \%$			$\Sigma = 50 \pm 1 \%$			$\Sigma = 54 \pm 2 \%$			$\Sigma = 66 \pm 0,7 \%$		

Abreviaciones: M = Media; σ = Desviación Estándar; Σ = Media ponderada; N° = Numero implantes

Tabla 4: Resultados descriptivos sobre el hueso formado *de novo* (%). Cada valor medio está asociado a la desviación estándar correspondiente, indicada por el símbolo σ .

Autor(es) y año	14 días						28 días					
	SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}			SLA ^{FOBO}			SLA ^{FILO}		
	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°	M (%)	σ (%)	N°
Lee y cols. (2017)	14	3	15	17	4	15	45	10	15	57	3	15
Lee y cols. (2021)	9	5	15	20	8	15	32	4	15	48	7	15
	↓			↓			↓			↓		
MEDIA PONDERADA	$\Sigma = 11 \pm 4\%$			$\Sigma = 18 \pm 0,4\%$			$\Sigma = 38 \pm 0,5 \%$			$\Sigma = 52 \pm 0,3 \%$		

Abreviaciones: M = Media; σ = Desviación Estándar ; Σ = Media ponderada ; N° = Numero implantes

RINGRAZIAMENTI

Valencia, Luglio 2023

Grazie a tutta la mia splendida famiglia, per avermi trasmesso i valori umani necessari per affrontare il mondo e la vita con la giusta tenacia, curiosità e compassione.

Grazie per il vostro sostegno, per la fiducia che avete riposto in me continuamente e grazie per avermi ispirato e aiutato a diventare la persona che sono oggi!

Soprattutto, grazie a mio padre per avermi supportato nelle mie scelte, per avermi regalato preziosi consigli ed essere stato il mio esempio.

A mia mamma, da sempre mia confidente! Grazie per esserci stata, per avermi compresa, per avermi stretto la mano quando avevo paura, grazie per i mille abbracci.

Grazie a mio fratello Biagio, la persona più dolce che la vita mi abbia donato.

Grazie a mio nonno Antonio, per avermi insegnato ad essere forte e rialzarmi dopo ogni caduta.

Grazie a Gabriele, per il suo continuo e infallibile amore, che supera i chilometri che in questi anni ci hanno "separato".

Grazie alla mia tutor Mireia, per avermi guidato in questo percorso, per aver creduto in me! Spero che questo lavoro ti renda orgogliosa.

Inoltre, grazie a tutti i miei prof, che mi hanno trasmesso la passione e la dedizione per il lavoro. Conservo tutti i vostri suggerimenti come tesori preziosi.

Ai miei colleghi di corso e di vita, grazie per non avermi mai fatto sentire sola, per i bellissimi momenti passati insieme, per i sorrisi. Siete speciali! Grazie per essere stati miei complici, ognuno a suo modo, in questa esperienza intensa ed entusiasmante. Sono certa che la distanza non sarà una scusa per tenerci lontani e impedirci di lavorare insieme.

Grazie a Benedetta, Sophie e Gaia, "sorelle per scelta", grazie per il vostro affetto, per la vostra sincerità e pazienza. Non avrei potuto chiedere di meglio!

Grazie a Federico, il mio compagno di studio: senza di te questi 60 esami sarebbero stati una scalata infinita! Il nostro percorso a Valencia si è concluso però so che la nostra amicizia resterà nel tempo.

Grazie a Teresa, Rita, Giorgia e Martina e a tutti i miei amici del cuore: grazie per essere cresciuti con me, per aver condiviso emozioni. per avermi spronato a non mollare mai e per aver reso ogni rimpatriata un momento indimenticabile. Nonostante l'università ci abbia allontanati fisicamente, siete rimasti al mio fianco! Ho capito che alle volte il cuore ha bisogno di sentirsi leggero e spero, perciò, di avervi dato questa leggerezza, di avervi dimostrato che potete contare in ogni modo su di me. Vi voglio bene.

Grazie ai miei amici sparsi per l'Italia e per il mondo, per ascoltarmi ad ogni ora del giorno e della notte, non importa la distanza o il tempo che passa senza sentirsi o vedersi.

Grazie a tutte le persone che hanno reso il mio traguardo davvero straordinario!