

## INSTRUCCIÓN ORTOPÉDICA DE POSGRADO

## Estudio de la interfaz del tejido óseo con biomateriales

R. CABRINI

Comisión de Energía Atómica y Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires

En la práctica ortopédica, existen múltiples situaciones en las que el hueso debe crear una interfaz con distintos materiales, con el objeto primario y, a veces, definitivo, de establecer una relación mecánicamente eficiente.

La utilización de clavos, tornillos y placas ha sido en la ortopedia una práctica convencional de antigua data. Sin embargo, en la mayoría de estos casos, la necesidad terapéutica era temporaria, sin que existiera en general mayor preocupación sobre la evolución a largo plazo, salvo algunas complicaciones patológicas (*mst-granulom*, etc.).

Además, dentro del capítulo de interfaces hueso-biomateriales corresponde mencionar, aunque no sea el objeto primario de esta presentación, los diferentes rellenos que se han propuesto para el reemplazo de sectores o cavidades dentro de los huesos.

En esta presentación nos limitaremos a las respuestas biológicas del tejido óseo en aquellas interfaces que tienden a tener un carácter definitivo y que, además, deben realizar una acción mecánica eficiente.

Dentro del campo ortopédico, el paradigma de este tipo de terapéutica es, sin duda, el reemplazo de la articulación coxofemoral, que se efectúa en forma rutinaria por miles en cualquier país del mundo y que adquiere en este momento resultados razonablemente satisfactorios después de varias décadas de uso. En el área odontológica, la posibilidad de reemplazar piezas dentarias por implantes metálicos tiene, en este momento, una amplia aceptación.

En todos los casos por considerar, el problema queda circunscrito a una unión sólida, adecuada para las fuerzas que debe soportar y con la mayor duración posible (sin alteraciones patológicas de importancia), como para adquirir un carácter de tipo permanente.

## Tipos de unión o interfaz

Existen en la práctica dos posibilidades de unión metal-hueso: una de ellas es la creación de una interfaz fibrosa entre el hueso y el biomaterial (interfaz *hueso-tejido fi-*

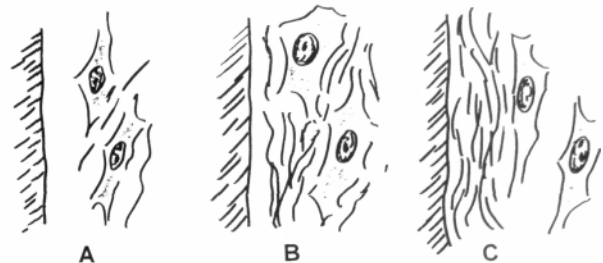
*broso-cemento de unión-metal*), la otra, una interfaz osteointegrada en donde el hueso contacta con el biomaterial, habitualmente el metal (interfaz *hueso-metal*). Analicemos su biología.

*Interfaz fibrosa (las llamadas prótesis cementadas)*

En este caso, se espera que el biomaterial se una al tejido óseo por la presencia de un primer material biocompatible, habitualmente una resma acrílica, que provoca como reacción biológica, y en forma variable, el desarrollo de una vaina de tejido fibroso. Se pretende que esta vaina sea estable en relación con la superficie del tejido óseo y que se adapte mecánicamente al metal base de la prótesis por otra superficie. Este es el caso de las llamadas prótesis cementadas, donde la interfaz plástica (cemento) se introduce a veces a presión para una mejor adaptación entre el hueso y el metal (Fig. 1)

*Cronodinamia de una interfaz cementada, no osteointegrada*

Existe una gran experiencia con el uso de prótesis en las que la fijación mecánica aceptable del elemento metálico transmisor de las fuerzas se realiza, en la práctica, por la introducción entre el metal y el tejido óseo de un elemento



**Figura 1.** Etapas de la fibrointegración. Esquema que muestra las diferentes etapas de una interfaz cementada. A) Se introduce la prótesis con un cemento a presión entre el metal y el tejido óseo. B) Las zonas óseas que han perdido su nutrición mueren (hueso necrótico), pero se mantiene su capacidad mecánica. C) Los sectores necróticos se reabsorben lentamente. La zona ósea perdida se reemplaza por tejido fibroso. El tejido fibroso tiende a ir avanzando en el espacio entre el cemento y el hueso.

Recibido el 10-9-1999.

Correspondencia:

Dr. R. CABRINI

Comisión Nacional de Energía Atómica (CONEA)

Centro Atómico Constituyentes

Savio s/n (Constituyentes y Gral. Paz)

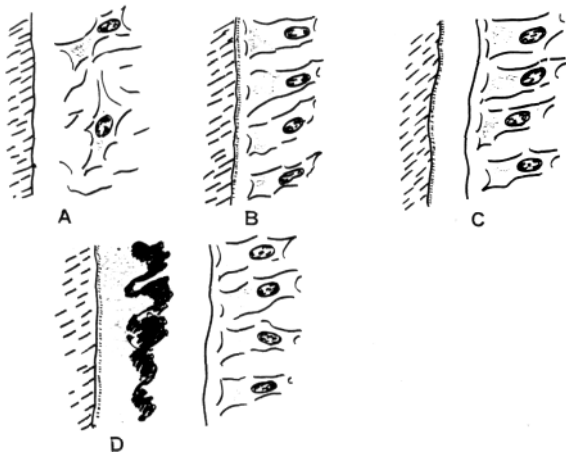
(1650) San Martín

Argentina

plástico (acrílico). Este elemento, una vez colocado, se polimeriza y adquiere una rigidez adecuada para la transmisión de fuerzas. En un principio, el material plástico se introducía a presión normal. Últimamente, se insiste en que la aplicación de este material a mayor presión permite un relleno efectivo, desde el punto de vista mecánico, entre el metal y el hueso. Es la llamada cementación a presión, cuya finalidad es lograr un franco contacto entre hueso y cemento con una mejor fijación inicial.

Es interesante describir la evolución de este tipo de uniones. En principio, y dada la extensa aplicación de esta técnica, la unión entre el hueso-cemento y metal es excelente desde el punto de vista de la resistencia mecánica. Con respecto a la interfaz de plástico (cemento) y metal, la presencia de una superficie rugosa en el metal asegura más aún la efectividad de esta unión (Fig. 2).

La interfaz cemento-hueso constituye un tema complejo. La aplicación a presión del cemento contra las superficies de tejido óseo calcificado (en general se recomienda la eliminación de la médula ósea) es, sin duda, mecánicamente firme en un primer momento. Es interesante considerar la evolución futura de esta interfaz. El cemento en contacto con una superficie ósea calcificada puede presentar dos situaciones biológicas distintas: una superficie de hueso que esté en contacto con un sistema haversiano o medular que lo nutra, o bien, un área en la que no hay posibilidad de mantener una nutrición adecuada. Inicialmente, este sector sin nutrición no pierde, desde el punto de vista mecánico, característica funcional alguna, pero, en la práctica, es tejido óseo necrótico. En otras palabras, en la



**Figura 2.** Etapas de la osteointegración. A) El metal se introduce en el hueso cuya médula ósea posee células jóvenes con capacidad osteogénica. B) Las células mencionadas se diferencian en osteoblastos activos que comienzan a depositar glucosaminoglucanos sobre el metal revestido de la capa de óxido. C) Los osteoblastos que han adquirido gran cantidad de fosfatasa alcalina producen colágeno que toma el aspecto de material osteoide. D) El material osteoide madura y se inicia la deposición de sales de calcio.

superficie ósea de unión con el cemento se alternan zonas de hueso viable con otras de hueso necrótico. Indudablemente, en las zonas necróticas se producirá, en tiempos variables y por la acción sensora de los osteocitos,<sup>2</sup> un proceso de reabsorción y el posterior reemplazo por hueso cicatrizal y tejido fibroso (Fig. 1), que se delimitará entre el hueso neoformado y el cemento. Esto es así porque, como lo hemos demostrado experimentalmente en nuestro modelo de "laminar test",<sup>3</sup> el cemento tiene escasa capacidad de osteointegrarse. Además, una vez que se ha desarrollado esta etapa, hay una marcada tendencia a la aparición de una zona de reabsorción entre el cemento y el hueso que, en las zonas vitales, desplazará paulatinamente el tejido de unión hueso-cemento con una capa laminar de tejido fibroso. Esta capa en forma de vaina o lámina es, sin embargo, eficiente desde el punto de vista mecánico y presenta escasa tendencia a provocar alteraciones en el tejido óseo vecino. No obstante, cuando hay procesos de tipo inflamatorio (como los provocados por partículas de desgaste de prótesis o simplemente las infecciones microbianas), aparece una rápida reacción granulomatosa con veloz reabsorción de tejido óseo y, lo que en un principio era un simple plano fibroso, se transforma por reabsorción ósea en zonas de tejido relativamente blando y con escasa capacidad mecánica para operar como interfaz eficiente.

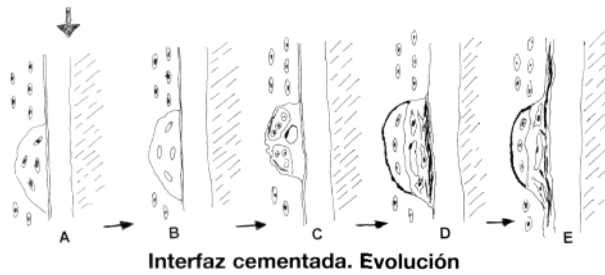
Este tipo de procesos con granulación preponderante se asocian con un fuerte incremento de la reabsorción ósea.

### Interfaz osteointegrada

Estudios experimentales de laboratorio en modelos animales realizados por la escuela sueca,<sup>2</sup> mostraron que un metal especial, el titanio, era capaz de fijarse firmemente en el tejido óseo y en forma prácticamente definitiva. Los sorprendentes resultados obtenidos por el investigador básico Branenmark, cuya finalidad fue la fijación de una lupa en un hueso de conejo para estudiar la vascularización, indujo en una primera etapa al estudio pormenorizado de este proceso. El mismo autor, en estos trabajos, definió y acuñó el término de *osteointegración*, como la unión entre el hueso y el metal que no dejaba ver una solución de continuidad al microscopio óptico. Además, observó que esta unión era efectiva y muy resistente desde el punto de vista mecánico (Fig. 3).

Para ser efectiva, esta unión metal-hueso requería dos condiciones esenciales: la primera, que el metal a osteointegrar fuese titanio; la segunda, que existiera un período de tiempo a considerar en cada caso en donde no hubiera movimiento importante y, sobre todo, periódico, entre el metal y el hueso. Con el movimiento se desarrollaba un proceso que terminaba en la formación de tejido fibroso, es decir, en una fibrointegración diferente de la anteriormente mencionada, dado que aquí no se verifica la presencia de cemento.

El titanio, de respuesta tan particular, es un elemento de peso atómico 47,8, cuyo comportamiento químico tiene



**Figura 3.** Desarrollo de una interfaz osteointegrada en prótesis no cementadas. Cuando, por diferentes razones (e.g., movimientos periódicos), la interfaz metal-médula ósea, diferencia (A) en el estroma osteogénico, fibroblastos que generan fibras colágenas (B) y por último se transforman en fibrocitos, queda una gruesa capa de tejido fibroso entre el metal y el hueso.

algunas particularidades. El titanio y el circonio forman una pareja que en cultivo de tejido provoca las menores reacciones patológicas a las células.<sup>2</sup> Cuando se maquina la superficie del titanio, así como la del circonio y las de sus aleaciones mutuas, se oxida con una extraordinaria rapidez tanto en el aire como en soluciones acuosas. Esta oxidación produce una capa extremadamente delgada de óxido del metal, con características muy especiales. Es un óxido muy adherente, resistente a agentes químicos muy activos y mecánicos y, además, impide que el proceso oxidativo continúe en el metal, lo cual se menciona a veces como una pasivación del metal.<sup>2</sup>

Los datos experimentales han demostrado osteointegración cuando se introduce titanio en el hueso. También fue comprobada con aleaciones de titanio, con elementos como el vanadio y el aluminio, que mejoraron sus características mecánicas. Estas aleaciones se usan habitualmente en la práctica ortopédica, no odontológica, pues en este caso es necesario mejorar su rendimiento mecánico. En nuestro modelo experimental "laminar test", comprobamos el mismo resultado con circonio y también con sus aleaciones (zircaloy). Las aleaciones con aluminio y vanadio se usan habitualmente en ortopedia por razones puramente mecánicas, pero en odontología los implantes son por lo general de titanio puro.

En realidad, si efectuáramos un análisis en el nivel atómico, diríamos que la llamada osteointegración tiene una interfaz metal-óxido-tejido óseo. Podríamos decir que cuando en la práctica se introduce una prótesis osteointegrada, se está implantando una capa de óxido de titanio.

Para que se produzca el mecanismo biológico de la osteointegración, es necesario que la superficie del metal-óxido se enfrente con un sector de médula con capacidad osteogénica. Está demostrado que la médula de cualquier tipo, hematopoyética o no, tiene una enorme capacidad osteogénica. Por ello, al estudiar modelos de osteointegración, no es raro ver que en la vecindad del proceso de unión metal-hueso en sí se desarrolla una reacción irritativa, con

formación de trabéculas de tipo reticular, que poco tienen que ver con el proceso de interfaz en sí, y que, como hemos demostrado experimentalmente, desaparece con facilidad. También conviene mencionar que cuando se usan materiales osteointegrables, en algunos sectores del metal en contacto con la médula, no se forma tejido óseo, pero tampoco se verifica la aparición de una reacción fibrosa. En otras palabras, existe una relación de la médula ósea con el metal, como si éste fuera una superficie de hueso. A este tipo de relación nosotros la hemos denominado *integración amigable*.

### Cronodinamia de la osteointegración

Para describir el proceso se debe partir de la superficie metálica de un elemento que osteointegre y que, por supuesto, esté recubierto de una capa de óxido del mismo elemento.

Esta superficie debe tomar contacto con un tejido con capacidad osteogénica (habitualmente la médula ósea que, como mencionáramos, es fuertemente osteogénica). La superficie del metal provoca rápidamente, en los primeros días de este proceso, la transformación de las células mesenquimáticas con capacidad osteogénica en verdaderos osteoblastos, que se aplican sobre la superficie del metal. Este proceso no se produce si el tejido con el que contacta no es osteogénico o tiene graves alteraciones patológicas. Tampoco se produce cuando la superficie del material osteointegrable está contaminada o simplemente sucia. En estudios experimentales, hemos demostrado que la presencia de sangre no es un impedimento importante en este proceso y que las hemorragias se reabsorben sin mayor problema, aun cuando sean extensas.

Una vez que se han diferenciado los osteoblastos, se produce un depósito de glucosaminoglucanos que forman un verdadero cemento biológico para que el hueso que se forme con posterioridad quede firmemente adherido al metal. La presencia de una capa de glucosaminoglucanos y moléculas proteicas es un hecho habitual y constante en los mecanismos de remodelación ósea. Cuando un sector de hueso se remodela por situaciones metabólicas o dinámicas, el nuevo hueso que se apone lo hace con la presencia, también, de un tipo de material semejante a este cemento, en donde predominan las moléculas de ácido hialurónico, que se van relacionando con proteínas del tipo del colágeno 1. La existencia de este material se ha demostrado fácilmente en estudios de microscopía electrónica en cultivo de tejido de osteoblastos, en donde la incorporación de partículas de metales osteointegrables es fácil de introducir.<sup>4</sup>

En estos modelos también se ha visto que, una vez formado el depósito de estos peptidoglucanos, hay precipitación de sales calcicas en proporciones variables, pero a veces son muy importantes. Posteriormente a este cemento, y teniendo presente que los osteoblastos forman una capa continua y que adquieren una cantidad importante de fos-

fatasa alcalina, se empiezan a formar fibras colágenas (colágeno 1) con orientación en capas de tipo laminar y horizontales a la superficie del metal. Esto también fue fácilmente observado en modelos de cultivo de tejido y en nuestro modelo del "laminar test" se detecta mediante luz polarizada. Entonces, la formación de estas estructuras colágenas se homogeneiza generando osteoide, que rápidamente se calcifica con un frente que avanza en la medida en que se forma tejido óseo *de novo*. Con esto queda establecida la unión del metal con un hueso nuevo y se ha dado el primer paso hacia la osteointegración. Posteriormente, la aposición del tejido óseo seguirá las necesidades funcionales de adaptación del tejido óseo, de acuerdo con las fuerzas que reciba y que, como sabemos, indicarán las remodelaciones posteriores.

Con esta última etapa queda completado el proceso de osteointegración, y su eficacia dependerá, entre otros factores, de la relación que la superficie osteointegrada mantenga con el resto de tejido óseo del hueso que ha recibido la prótesis. Este proceso es muy delicado en sus primeras etapas y requiere, para ser efectivo, condiciones básicas de gran cuidado, pureza del material a emplear, capa de óxido correctamente formada, lecho osteogénico sano e inmovilidad inicial. Esta última es difícil de estimar y representa uno de los mayores desafíos de esta técnica.

Las condiciones adversas hacen que el proceso de osteointegración no se realice y que, en vez de formarse la capa de osteoblastos necesarios, se produzca la diferenciación a partir del mismo mesénquima de fibroblastos que desarrollan una interfaz fibrosa. En otras palabras, se desarrolla una fibrointegración. En estos casos, la producción de tejido fibroso suele ser muy abundante e incompatible con las necesidades mecánicas y funcionales.

Por último, vale la pena recordar que este proceso implica la formación de una cantidad importante de hueso en relación con el implante metálico, pero obviamente sujeta a remodelación constante y no en forma definitiva. Los procesos habituales de remodelación propios de cualquier tejido óseo de la economía también se verifican en el hueso vecino al implante y, por los datos experimentales existentes hasta el momento, los procesos de adaptación son muy activos y presuponen formación y neoabsorción muy activas y fáciles de detectar experimentalmente con marcaciones de tetraciclina. En el hueso maxilar, y en implantes de tipo odontológico, se ha visto que el nuevo hueso periimplantario presenta mayor capacidad de remodelación que la mayoría de los sectores remanentes del maxilar.

### Eliminación de los elementos metálicos en superficies osteointegradas

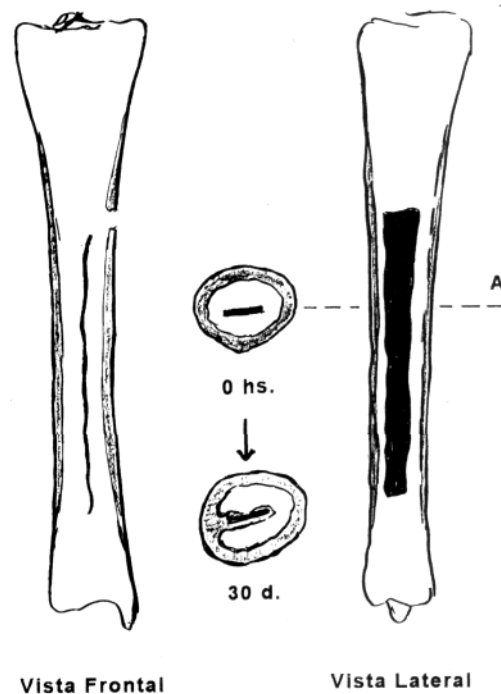
Como es fácilmente imaginable, las prótesis metálicas osteointegradas presentan amplias superficies en donde el metal contacta con los tejidos circundantes, que en gran proporción son óseos. Algo equivalente también puede ver-

se en el caso de las panículas metálicas que se desprenden de las superficies articulares neoformadas por las prótesis. En todas estas situaciones cabe preguntarse si existe desplazamiento de átomos o iones de los metales de las prótesis. Si aceptamos que es posible que átomos del metal puedan ser separados de las interfaces, se plantea otro nuevo interrogante: si los elementos metálicos quedarán dentro de un sector definido de tejido vecino a la interfaz, o bien si, además, serán capaces de ir desplazándose hacia otros compartimentos.

Es sabido que en las prótesis osteointegradas la superficie metálica está formada por un óxido, y cabe preguntarse si ese mismo óxido puede pasar al medio tisular o, también, si átomos del metal pueden pasar al medio a través del plano del óxido, ya sea en forma iónica, o bien unidos a otras moléculas orgánicas, como las proteínas.

Hasta el presente, hay respuestas claras a estos interrogantes. Se ha comprobado que el titanio es capaz de pasar al tejido óseo en función del tiempo. Estos datos fueron obtenidos por la escuela sueca mediante procedimientos muy sensibles y seguros.<sup>8</sup> Por cierto, la cantidad de titanio disminuye muy claramente en función de la distancia que se para al tejido óseo de la superficie metálica.

Por otra parte, en la escuela de Chicago, cuya experiencia con prótesis osteointegradas es muy extensa, se detectó en todos los casos (analizados con pruebas séricas y de orina) el paso de titanio, vanadio y aluminio a suero y orina. En



**Figura 4.** Esquema de nuestro modelo experimental de "laminar test". Se introduce por un pequeño orificio en la tibia de rata una lámina del material a ensayar y, en el caso de que sea osteointegrable, se observa una capa de hueso que la recubre en períodos no mayores de 30 días.

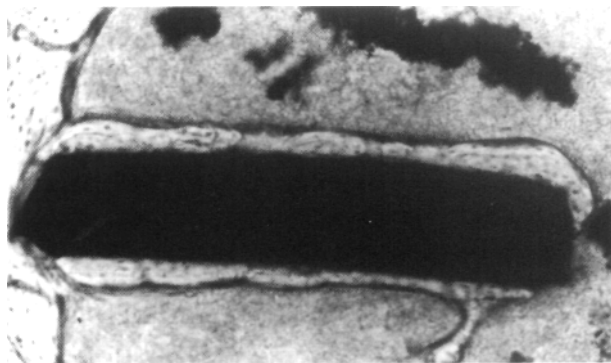
general, se trató de concentraciones muy pequeñas, que parecerían estar por debajo de dosis realmente tóxicas.<sup>4</sup>

En nuestro laboratorio hemos estudiado la distribución de titanio y circonio introducido en los animales de experimentación en forma de óxido, que es, por otra parte, el compuesto químico que recubre las prótesis osteointegrables. Hemos observado que el óxido de titanio o de circonio, aplicado en el espacio peritoneal, se desplaza fácilmente a todo el cuerpo, como se demuestra por los macrófagos cargados de panículas de titanio o circonio que se observan en hígado, bazo, riñón y también en pulmón, donde se pueden observar procesos bronconeumónicos muy circunscritos.

En resumen, no se debe descartar que haya una movilización activa de estos elementos metálicos a todo el organismo; y se requieren mayores datos y experiencias longitudinales para llegar a tener una opinión definitiva sobre una posible actividad patogénica.

### Condiciones sistémicas

Según lo expuesto, queda claro que la osteointegración es un proceso dinámico en el que se presupone una activa formación y neoformación. En nuestro laboratorio de biomateriales de la Facultad de Odontología desarrollamos un modelo de rata en el que, introduciendo en la tibia del animal una lámina de metal, se observa una rápida osteointe-



**Figura 5.** Sección axial de la lámina de titanio implantada en conducto medular de tibia de rata. Se observa hueso inducido por el fenómeno de osteointegración que la rodea casi por completo (X 200).

gración (Figs. 4 y 5). Como se trata de un modelo de corta duración (no más de un mes), es posible detectar variaciones en el proceso en muy diferentes condiciones sistémicas, como acción de fármacos y condiciones nutricionales.<sup>3,5</sup> Un dato práctico que puede ser de interés es la carga total de la osteointegración en animales inmunológicamente deprimidos (en nuestro caso, por irradiación total), lo que parecería lógico que también ocurra en la cada vez más numerosa población de enfermos con alteraciones inmunológicas de importancia.

### Referencias bibliográficas

1. **Branenmark, PI:** Osteointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*, 50: 399-410, 1983.
2. **Burger, EH; Nulend, K; van der Pias, A, y Nijweide, PJ:** Function of osteocytes in bone. Their role in mechanotransduction. *J Nutr*, 125(S): 2020-2023, 1995.
3. **Cabrini, RL; Guglielmotti, MB, y Almagro, JC:** Histomorphometry of initial bone healing around zirconium implants in rats. *Implant Dentistry*, 2: 257-254, 1993.
4. **Giant, TT; Jacobs, JJ; Taboth, K, y Galante, JO:** Panicle induced bone resorption in organ cultures. 38<sup>o</sup> Annual Meeting, Orthopaedic Research Society; 17-20, 1992.
5. **Guglielmotti, MB; Guerrero, C, y Cabrini, RL:** Chronodynamic evaluation of the stages of osseointegration in zirconium laminar test. *Acta Latinoamer*, 10: 11-23, 1927.
6. **Guglielmotti, MB, y Cabrini, RL:** Evaluación biológica de implantes dentales fracasados. *Rev Asoc Odontol Argent*, 85(4): 313-7, P1997.
7. **Renau, SJ; Guglielmotti, MB, y Cabrini, RL:** Effects of total radiation. An experimental study. *J Den Res*, 76: 721, 1998.
8. **Sennerby, J:** *Basic biological concepts biocompatibility. Consensus Conference and Oral Implants in young patients.* Gotemburgo: Ed. Gorankoch; 1996.
9. **Steinmann, SG:** Titanium, the material of choice. *Periodontology*, 17: 7-21, 1998.